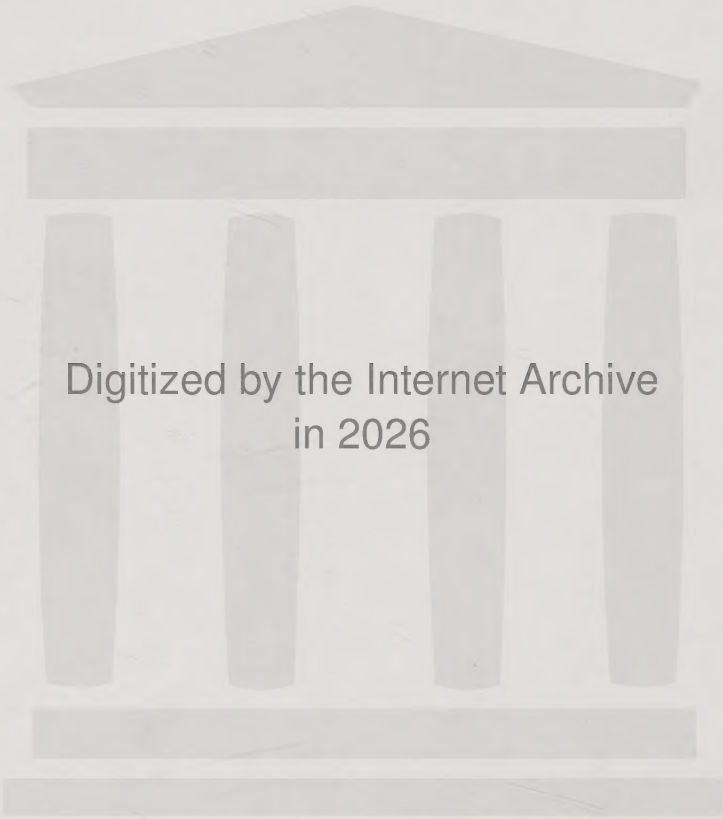
Untersuchungen über Regulationsmechanismen des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Wolfgang Krawietz

1972


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0039

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor Prof. Dr. med. W. Seitz

Untersuchungen über Regulationsmechanismen des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Die Wirkung einer hypotonen Kochsalzlösung bei intragastraler, intraportaler und intravenöser Infusion auf die Harnausscheidung des Miniaturschweines

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang K r a w i e t z

aus

München

Jahr

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Lydtin
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	1o. 1o. 72

G l i e d e r u n g

Teil A EINLEITUNG - EINFÜHRUNG IN DEN PROBLEMKREIS

I. Charakterisierung biologischer Regulationsmechanismen

II. Verteilung und Zusammensetzung der Körperflüssigkeit

III. Die Niere als wichtigstes Stellglied der Osmo- und Volumenregulation.

1. Adiuretin

1.a. Serumadiuretinspiegel

1.b. Renale Wirkung des Adiuretins

1.c. Extrarenale Wirkung des Adiuretins

Zusammenfassung

2. Glomeruläre Filtration

Zusammenfassung

3. Nebennierenrindenhormone

3.a. Aldosteron

Zusammenfassung

3.b. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Zusammenfassung

4. Third-Factor-Hypothesen

IV. Fragestellung

Teil B METHODIK

I. Narkose und Operationstechniken

II. Versuchsplanung und - durchführung

1. Haltung und Pflege der Tiere

2. Katheterisierung des Miniaturschweines

3. Infusionsversuche am Miniaturschwein mit hypotoner Kochsalzlösung

Teil C ERGEBNISSE

I. Vorversuche
1. Verlängerung der Nüchternperiode aufgrund der Versuche 4 und 11
Zwischenergebnis
2. Infusionsperiode von 30 min in den Versuchen 5, 7, 8 und 9
Zwischenergebnis

II. Versuche
1. Gruppe A - Versuch 1, 2 mit vorhydrierten Tieren
2. Gruppe B - Versuch 10, 12, 13 mit nicht vorbehandelten Tieren
3. Gruppe C - Versuch 14, 15, 16 Vorbehandlung mit 9a-Fluorhydrocortison und zusätzlicher Gabe von L-8-Vasopressin
4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Teil D DISKUSSION

I. Allgemeine Diskussion der Methodik und Vorversuche
II. Diskussion der Ergebnisse der Gruppe A, B und C

Teil E ZUSAMMENFASSUNG

Teil F LITERATURVERZEICHNIS

I. Übersichtswerke und Bücher
II. Spezielle Literatur

Curriculum Vitae

Salt and Water

In the beginning the abundance of the sea
Led to profligacy
The ascent trough the brackish waters of the estuary
To the salt- poor lakes and ponds
Made immense demands
Upon the glands
Salt must be saved, water is free

In the never- ending struggle for security
Man's chiefest enemy,
According to the bard of Stratford on the Avon,
The banks were climbed and life established on dry land
Making the incredible demand
Upon another gland
That water, too, be saved.

Maurice B. Strauss,
November 23, 1951 [1]

Teil A

E i n l e i t u n g

(Einführung in den Problemkreis)

I Charakterisierung biologischer Regulationsmechanismen

Claude Bernard (1813-78) [2] erkannte als erster die Bedeutung einer konstanten Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit für den Organismus und formulierte den Begriff des - milieu intérieur -. Für diesen Befund wurden im Lauf der Zeit die verschiedensten Namen geprägt, die ein Grundprinzip der Physiologie verdeutlichen.

In den letzten Jahrzehnten ist eine gewisse Parallelität zwischen der Entwicklung datenverarbeitender Maschinen und der Untersuchung biologischer Vorgänge, insbesondere der Funktionen des Zentralnervensystems, zu verzeichnen. Dies führte zu einer Übernahme von Begriffen der Kybernetik in die Medizin. R. Wagner [n. Hassenstein, Kybernetik - Brücke zwischen den Wissenschaften] und später Cannon W.B., 1932 [3], konnten darlegen, dass eine ganze Reihe wichtiger Kenngrössen des menschlichen Organismus gegen Änderungen der Umweltbedingungen konstante Sollwerte in mehr oder minder vollständiger Weise aufrechterhalten können. Cannon hat diese fundamental wichtige Eigenschaft, ohne die das Leben komplizierter Organismen völlig undenkbar wäre, als Homoeostase bezeichnet.

Ein mittlerer Blutdruck, ein mittlerer Blutzuckerspiegel, eine mittlere Kernkörpertemperatur und viele andere derartige Grössen werden ohne unser Bewusstsein vom vegetativen Nervensystem in genau gleicher Weise konstant gehalten, wie wir das bei einem Automaten in der Technik kennen.

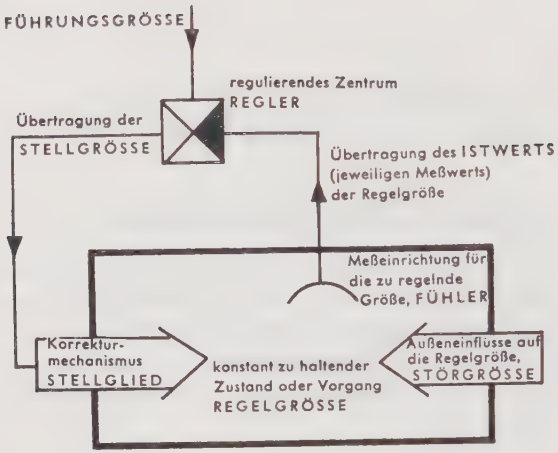


Abb. 1 Blockschaltbild eines Regelkreises nach Hassenstein

(Kybernetik - Brücke zwischen den Wissenschaften, 1966)

Abb. 1 lässt erkennen, dass ausser der Konstanthaltung der Regelgrösse gegenüber Störgrössenaufschaltungen in einem geregelten Wirkungsgefüge auch ein vorgegebenes Programm als "Führungsgrösse" eingefügt werden kann, so dass "Halteregler" von "Programmreglern" unterschieden werden müssen.

Für biologische Regler ist dabei von Bedeutung, dass die Abweichung zwischen Soll- und Istwert niemals ganz Null werden kann, dass also der von R. Wagner als Restreiz bezeichnete Differenzbetrag zwischen Soll- und Istwert geradezu als kennzeichnend für die Aufrechterhaltung lebendiger Regelkreise angesprochen werden muss. Ohne Restreiz ist kein Leben möglich.

Ein zweiter wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass die Fühler der biologischen Regelkreise nicht nur die Regelgrösse selbst anzeigen, sondern im allgemeinen zugleich empfindlich auf die Änderungen der Regelgrösse nach der Zeit sind. Diese Differentialquotienten-Empfindlichkeit der biologischen Fühler beinhaltet die Eigenschaft eines solchen Systems, schon gegen die Tendenz

einer Änderung gegenzuregeln, so dass die erwartete Änderung der Umwelt schon vorwegnehmend berücksichtigt wird.

Allgemein lässt sich sagen, dass der Informationsfluss teils neural, teils humoral, unter Mitbeteiligung des innersekretorischen Systems, aufgebaut ist. Bei den meisten biologischen Reglern lässt sich eine Mischung dieser beiden Prinzipien beobachten, insbesondere eine Vielfachanlage der Fühler und Effektoren, die nicht nur dem wichtigen Zweck erhöhter Sicherheit gegen völligen Ausfall dienen, sondern die zugleich eine Überlappung des zeitlichen Ablaufs der Regelvorgänge gegen Störgrössen zur Folge haben.

Zwei prinzipielle Arten von Kontrollsystemen sind zu charakterisieren: das steady-state-system und das feedback-system. Die steady-state-systeme sind einfach zu beschreiben. Man versteht darunter einen stationären Zustand, bei dem dauernd Substanzen einströmen und Reaktionsprodukte herausgeschleusst werden, etwa über die Zellmembran. Im allgemeinen, jedoch keineswegs immer, werden Variable in diesem System weniger genau kontrolliert, als in Systemen, die einen feedback-Mechanismus enthalten.

Im negativen-feedback-System wird die durch eine Störgrösse veränderte Regelgrösse über ein regulierendes Zentrum mittels Stellglied wieder auf inren ursprünglichen Wert korrigiert. Negative feedback-Systeme sind häufig kompliziert und schwierig mathematisch zu beschreiben; sie erlauben jedoch eine weitaus bessere Kontrolle, als es ohne sie möglich wäre.

Im vaskulären System haben afferente neurale Impulse unzweifelhaft eine komplexe Verteilung. Ein Teil hiervon (ob nun in eigenen Bahnen oder kollateralen) mag auf funktionelle Ebenen begrenzt sein, ein anderer Teil dieser Aufteilung mag im Hirnstamm zu einem einzigen Signal transformiert werden, das eine hinreichende Auskunft über die Kreislaufsituation vermittelt.

Drei grössere Effektorsysteme scheinen auf dieses Signal hin zu antworten - ein psychisches, ein motorisches und ein humorales.

Das psychische System umfasst efferente Bahnen zur Grosshirnrinde und steuert den Energieaufwand, sowie Salz- und Wasseraufnahme; ein hypothalamisches Durstzentrum ist nachweisbar.

Das motorische System umfasst vasomotorische und herzregulatorische Fasern, die Herzminutenvolumen, den Blutreservevorrat, die Verteilung des Herzminutenvolumens sowie den totalen und regionalen Arterienwiderstand beeinflussen (Freis, E.D. et al, 1957) [4].

Das humorale System umfasst Hormone, deren Freisetzung vom Hypothalamus aus gesteuert wird, und es reguliert das Blutvolumen oder allgemeiner den zirkulierenden Anteil des Extracellulärvolumens, der die Salz- und Wasserexkretion der Niere beeinflusst.

II Verteilung und Zusammensetzung der Körperflüssigkeit

Das Körperwasser lässt sich in zwei grosse Anteile unterteilen, die sich in ihrer Zusammensetzung grundlegend unterscheiden. Es sind dies der Extrazellulärraum (ECV) und der Intrazellulärraum (ICV). Der ECV wird aufgrund seiner besonderen Funktion wiederum in Intravasal- und Extravasalraum differenziert.

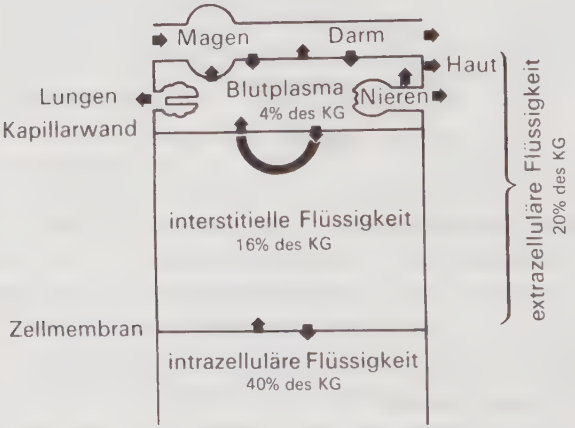


Abb. 2 Flüssigkeitsräume und Wasseraustausch im Organismus (nach Gamble)

Der E x t r a z e l l u l ä r e R a u m stellt die wässrige Umwelt der Zelle, das sog. "milieu intérieur" von Claude Bernard, dar. Im ECV überwiegen bei den Kationen das Natrium, bei den Anionen Chlorid und Bicarbonat. Die Kationen Kalium, Calcium und Magnesium, sowie die Anionen Phosphat, Sulfat und organische Säuren sind nur in geringerer Konzentration vorhanden. Das ausschlaggebende Kation des ECV ist das Natrium, weil es durch keine anderen Ionen ersetzt werden kann, während bei den Anionen Chlorid ohne wesentliche Störung, vor allem durch Bicarbonat, aber auch durch Phosphate und organische Säuren ersetzbar ist.

Die „Intravasale Umwelt" ist weitgehend identisch mit dem Plasmavolumen. Sie kann mit Indikatorverdünnungsmetnoden, z.B. Evansblue (T 1824) oder mit 131I-Jod- markiertem Albumin bestimmt werden. Der durchschnittliche Wert beträgt etwa 4% des Körpergewichtes. Das mit 51-Cr- oder mit 32-DFP- (Diisopropylfluorophosphat) markierten Erythrozyten bestimmte Erythrozytenvolumen macht etwa 3% des Körpergewichtes aus.

Die Grösse des „Extravasalen Flüssigkeitsraumes" berechnet sich als Differenz zwischen dem gesamten extrazellulären Wassergehalt und der intravasalen Flüssigkeitsmenge. Da keine der gebräuchlichen Substanzen den Anforderungen zur Bestimmung des ECV voll entspricht, spricht man besser vom Inulinverteilungsraum.

Unter transzellulärer Flüssigkeit versteht man einen Teil der extrazellulären Flüssigkeit, der sich unter normalen Verhältnissen kaum am Flüssigkeitshaushalt beteiligt. Unter pathologischen Umständen wächst diese Fraktion mit der Flüssigkeit in serösen Körperhöhlen, im Gastrointestinaltrakt, im Zerebrospinalraum, in Drüsen usw. zu einem recht beachtlichen Flüssigkeitsdepot an, und wird auch als dritter Raum "third-space" (Truniger, B., 1969) [5] bezeichnet. Der intrazelluläre Raum macht etwa 40% des Körpergewichtes aus, wobei der Wassergehalt der verschiedenen Zellen sehr unterschiedlich ist.

Das intrazelluläre Wasser wird als Differenz aus dem gesamten Körperwasser und der extrazellulären Flüssigkeit berechnet. Die Bestimmung des Gesamtkörperwassers erfolgt mit Deuteriumoxyd (H_3O oder schwerem Wasser). Danach beträgt der gesamte Wasser-

gehalt des erwachsenen Organismus etwa 60% des Körpergewichtes. Verglichen mit dem extrazellulären Flüssigkeitsraum ist der intrazelluläre Flüssigkeitsraum etwa doppelt so gross und stellt ein beträchtliches Flüssigkeitsreservoir dar.

II Die Niere als wichtigstes Stellglied der Osmo- und Volumenregulation

II.1. Adiuretin

II.1.a. Serumadiuretinspiegel

Das antidiuretische Hormon wird nach unseren heutigen Vorstellungen von den Neuronen des Nucleus supraopticus, den rostroventralen Teilen der Nuclei paraventriculares und möglicherweise vom Nucleus hypothalamo-ventromedialis und anterior freigesetzt. Innerhalb der Neurone befindet sich das Adiuretin in der Vorratsform und an Proteincarrier gebunden. Der Komplex dissoziiert in vitro bei normalem Blut- pH.

Die Axone des Nucleus supraopticus und paraventricularis ziehen im Hypophysenstiel hinter den Verbindungsbahnen von Hypothalamus und Hypophyse in den Hypophysenhinterlappen (HHL) und enden an Kapillaren und Granula.

Einige der Axone gelangen nicht bis in den HHL, sondern enden in ähnlichem Gewebe des Hypophysenstiels. Neurosekretorisches Material wird im Axon bis in die Nachbarschaft des Gefässlumens transportiert und in der Nähe von Zellen unbekannter Funktion, Pituizyten, die möglicherweise eine Speicherfähigkeit besitzen, deponiert. Nach erfolgter Dehydration und entsprechender Entleerung der Granula, erscheinen sie bei der Ratte zuerst wieder im perivaskulären Raum (Leveque, T.F., et al 1953) [6].

Die funktionelle Einheit besteht somit aus einem Neuron mit terminaler Arborisierung in der Nachbarschaft von Kapillaren, Speicherzellen und extrazellulärer Ablagerung einer an Eiweiss gebundenen Substanz. Eine Durchtrennung des Axons an irgendeiner Stelle des supraoptico-hypophysenstiels oder Zerstörung der Zellkerne des Nucleus supraopticus führt zur Unterbrechung der

Neurosekretion aus Neuronen und Pituizyten und einem nahezu vollständigen Ausfall an antidiuretischer Substanz.

Wenn die renale oder adrenale Funktion infolge einer zusätzlichen Exstirpation des Hypophysenvorderlappens (HVL) gemindert ist, verhindern Reste funktionellen Gewebes eine manifeste Polyurie (Keller, A.D., 1942) [7]. Die fehlgeschlagenen Versuche nach Hypophysektomie eine permanente Polyurie zu erhalten, deuten darauf hin, dass ein beachtlicher Anteil neurohypophysären Gewebes ausserhalb der Neurohypophyse liegt.

Sawyer sammelte entsprechende Daten, um die Entwicklung der neurohypophysären Peptide bei Vertebraten zu beschreiben. Die Hypophyse der meisten primitiven Vertebraten enthält erkennbare Mengen von Arginin-Vasotocin. Ein Wechsel der Position 3 von Isoleucin zu Phenylalanin, wodurch Arginin-Vasopressin gebildet wurde, ereignete sich wahrscheinlich sehr früh in der Evolution der Säugetiere. Eine letzte Mutation von 8-Arginin- zu 8-Lysin-Vasopressin mag sich während der Ausbreitung der Schweine im Eozän ereignet haben. Sowohl Lysin, als auch Arginin-Isomere sind bei bestimmten Spezies dieser Gruppe zu finden; dieses Ereignis mag einer unvollständigen Mutation der Lysin-Komponente zuzusprechen sein. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang das amerikanische Schwein oder die Kreuzung der amerikanischen (Arginin-) Linie mit der eurasischen (Lysin-) Linie.

Injiziertes Vasopressin verschwindet sehr schnell aus dem Kreislauf; die Plasmahalbwertszeit beim Menschen scheint zwischen 10 und 20 Minuten zu liegen. (Kleemann, C.R. et al, 1964) [8].

Grössere Mengen scheinen schneller ausgeschieden zu werden, jedoch kann eine signifikante Dosis-Plasmaclearance-Beziehung nicht ermittelt werden. Die Plasmaclearance könnte, wie Befunde bei Hunden und Ratten zeigen, in indirekter Beziehung zum Körpergewicht stehen.

Der ungefähr exponentielle Abfall der Plasmakonzentration, der einer Vasopressin-Injektion folgt, ist vergleichbar mit der empirischen Beobachtung, dass die Wirkungsdauer einer Antidiurese bei einer Testperson unter Wasserbelastung annähernd proportional der injizierten Menge ist. Die Vasopressineliminierung beim Hund wird fast ausschliesslich von Leber und Niere vollzogen (Lauson, H.D. et al, 1965) [9]. Der Anteil der Niere liegt hierbei zwischen 60-80%, der Anteil der Leber bei 10-20%.

Die Inaktivierungsrate von Vasopressin kann durch Oxytocin (kompetitiv?) oder Calcium gesenkt werden und kann gering erhöht werden durch Hyaluronidase (Smith, M.W., 1962) [10]. Die renal bedingte Entfernung von Adiuretin ist eine Kombination aus Urinexkretion und zellulärer Inaktivierung. Eine Anzahl von Autoren vermutet, dass bei Vasopressin-Injektion die mit dem Urin ausgeschiedene Fraktion entsprechend grösser ist.

Freisetzung, wie Bildung, von Adiuretin erfordern eine integrale Leistung der neurohypophysären Neurone. Sie erfolgen nach Stimulation durch Impulse der Axone des Nucleus supraopticus und paraventricularis. Ob Adiuretin direkt aus den Neuronen des Nucleus supraopticus freigesetzt werden kann, ist unbekannt. Neurale Verbindungen zum Nucleus supraopticus, die ebenfalls nach Stimulation Adiuretin freisetzen können, nehmen ihren Ursprung von den verschiedensten sensiblen Arealen. Der grösste Teil der Verbindungen, aber mit signifikanten Ausnahmen, nimmt seinen Ursprung von zwei funktionellen Arealen: dem osmorezeptorischen Areal und dem Kreislaufkontroll-Areal. Die Natur der Osmorezeptoren ist unbekannt. Der Begriff erfüllt letztlich die Funktion, hypothetische Nervenendigungen, die auf Änderungen der Blutosmolalität reagieren und Synapsen mit den Neuronen des Nucleus supraopticus besitzen, begrifflich abzugrenzen. Die Osmorezeptoren sind im Hypothalamus anterior lokalisiert (Verney, E.B. 1957) [11].

Grosse Vesikel oder Neurone mit entsprechenden Vesikeln sind im Nucleus supraopticus beschrieben, und diese könnten mecha-

nisch als sensibles Organ funktionieren, welches Änderungen im osmotischen Druck des Blutes registriert. Nur Lösungen, die unfähig sind frei durch die Zellmembran zu diffundieren, vermögen eine Änderung des Zellvolumens herbeizuführen.

Stimuli der Neurohypophyse durch das cardiovaskuläre System sind eindeutig registrierbar, aber ihr Ursprung ist ungewiss. Sie treten signifikant bei Blutverlust auf. Für eine direkte Verbindung von Neurohypophyse und peripheren cardiovaskulären Afferenzen fehlt noch der Beweis. Stimuli cardiovaskulären Ursprungs vermag die Neurohypophyse gemeinsam mit anderen Elementen des Kreislaufkontrollsystems zu beantworten, was vermuten lässt, dass ein Integrationsareal existiert, mittels dessen eine Reihe cardiovaskulärer Afferenzen in ein einziges Signal für die Neurohypophyse umgewandelt werden.

Durchtrennung des Rückenmarks beim hydrierten Hund in Höhe von Th 4 ist verbunden mit einer andauernden Antidiurese bei normaler renaler Funktion, Verletzung der Halswirbelsäule beim Menschen jedoch kann mit Polyurie einhergehen.

Die Wirkung osmotischer Einflüsse auf das cardiovaskuläre System ist nicht klar. Es ist eindeutig erwiesen, dass eine Veränderung entweder des osmotischen Druckes oder des cardiovaskulären Systems befähigt ist, eine Änderung der Adiuretin-Sekretion hervorzurufen. Unter gewissen Umständen dürften sich die Einflüsse der beiden Areale aufheben oder verstärken.

Eine Arbeitshypothese, die mit den meisten Daten im Einklang steht, besagt, dass die induzierten Signale an den Nucleus supraopticus ihren Ursprung in den Osmorezeptoren haben, und dass die Intensität dieser Signale eine, wenn auch nicht notwendigerweise, lineare Funktion des onkotischen Drucks darstellt. Diese Signale könnten dann verstärkt oder gehemmt werden durch Impulse seitens des cardiovaskulären Systems oder eines cardiovaskulären Integrationsareals.

Antidiurese bei Wassermangel oder Infusion hypertoner Lösungen und Diurese nach Wasseraufnahme ist bekannt. In beiden Fällen ist eine Änderung der osmotischen Konzentration im Plasma nachzuweisen. Die osmotische Antwort ist unabhängig von renalen Nervenbahnen (Bricker, N.S., et al (1956) [12] und von lokalen peripheren osmotischen Veränderungen. Eine sofortige antidiuretische Antwort ohne signifikante Änderung der Filtrationsrate ist erhältlich bei Injektion hypertoner Kochsalzlösung in die Arteria carotis, nicht hingegen bei Harnstoff, der also die Aktivität der Osmorezeptoren nicht beeinflusst.

Eine grosse Anzahl nicht osmotischer Faktoren stimuliert oder hemmt die Adiuretin-Freisetzung. Abgabe von Adiuretin zur Unterdrückung einer Wasserdiurese konnte beobachtet werden, ohne dass eine signifikante Änderung der Filtrationsrate oder Ionenexkretion oder ein Anstieg von Adiuretin im Blut oder Urin einherging.

Die Adiuretin-Freisetzung und Blutkonzentration korrespondiert mit Veränderungen im cardiovaskulären System, sowie verschiedenen psychischen Zuständen.

Beim Menschen findet sich Antidiurese während und nach einer Ohnmacht, beim Sport und beim ruhigen Stehen. Der normale Adiuretin-Spiegel steigt während und nach einer Operation (10-13-fach) mit parallel einhergehender Änderung des Adiuretins im Urin. Die Konzentration normalisiert sich 2 bis 4 Tage postoperativ und mag der Grund für einen Teil der postoperativen antidiuretischen Zustände sein.

Viele noch unbekannte Afferenzen des cardiovaskulären Systems, die sicher nicht über eine erhöhte Adrenalinausschüttung erfolgen, dürften Reize sein, die zur Adiuretin-Freisetzung führen.

Die diuretische Antwort bei Unterdruckatmung kann durch Dehnung oder Füllung des rechten Vorhofs verdoppelt oder durch Blockierung gewisser afferenter Fasern, die im Vagus ziehen und während der Vorhofdehnung entladen, unterdrückt werden (Gauer, O.H. et al., 1954) [13]. Ein ähnlicher Mechanismus wäre bei der Entstehung der Badediurese zu diskutieren.

Die Filtrationsrate und Salzexkretion ändert sich weder beim Hund noch beim Menschen während der Unterdruckatmung, aber die Kürze der Experimente mag eine langsame Änderung der Filtrationsrate oder adrenalen Kontrolle unerkannt lassen. Unter Schmerz wird beim Menschen vermehrt Adiuretin sezerniert, beim Hund bei Aufregung. Diurese, besonders Wasserdiurese tritt nach Befunden von Miles, B.E., et al, 1952 [14] unter emotinalem Stress oder Angst auf.

Das D u r s t z e n t r u m ist im Bereich des anterio -lateralen Hypothalamus als eine Region abzugrenzen, deren Stimulierung einen Trinkreiz ausübt. Läsionen in dieser Region führen zum Verlust des normalen Trinkwunsches nach Wasserverlust (Morrison, S.D., et al, 1957) [15]. Es liegt nahe des Nucleus supraopticus und paraventricularis, lässt sich aber von beiden unterscheiden. Die Bedeutung des Durstzentrums ist gleich oder grösser als die der Neurohypophyse. Sowohl das Durst- als auch das Adiuretin -releasing-Areal dürften von denselben Afferenzen stimuliert werden.

Das Durstzentrum reagiert auf hypertone Kochsalzlösung mit Adiuretin-Freisetzung, was vermuten lässt, dass die Durstosmorezeptoren ähnlich jenen sind, die die Neurohypophyse versorgen.

Es ist jedoch signifikant, dass bei Atrophie der Neuronen des Nucleus supraopticus und paraventricularis, die einer Zerstörung der Neurohypophyse folgen, noch eine Beantwortung des Durstzentrums bei Hyperosmolarität des Blutes möglich ist.

III.1.b.Renale Wirkung des Adiuretin

Die physiologische Wirkung von Adiuretin besteht in der Bildung eines hypertonen Harns. Fehlt Adiuretin im Blut, so ist die Wasserpermeabilität des distalen Konvoluts und der Sammelrohre der Niere erniedrigt. Die aus dem aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in das distale Konvolut einfliessende hypotone Flüssigkeit bleibt bei der Wasser-Diurese bis zur Ausmündung der Sammelrohre hypoton. Die Wasserresorption in diesen Abschnitten ist nahezu aufgehoben, da wegen der geringen Wasserpermeabilität kein osmotischer Wasserentzug in das blutisotone Interstitium der Rinde und das hypertone Interstitium des Marks erfolgen kann. Bei Anwesenheit von Adiuretin dagegen ist die Wasserpermeabilität des distalen Konvoluts und der Sammelrohre erhöht. Die aus dem aufsteigenden Schleifenteil ausfliessende hypotone Flüssigkeit wird im distalen Konvolut durch osmotischen Wasserentzug isoton und bei der Passage durch die Sammelrohre hyperton.

Thurau, K. et al., 1962, [16] konnten allerdings zeigen, dass bei erhöhter Strömungsgeschwindigkeit der Tubulusflässigkeit bei unveränderter ADH-Aktivität ein hypotoner Harn ausgeschieden wird.

ADH vermag die Wasserdurchlässigkeit nur am distalen Konvolut und am Sammelrohr zu fördern. Das gut wasserpermeable proximale Konvolut kann weder durch ADH-Gabe noch durch ADH-Entzug in seiner Wirkung beeinflusst werden. (Ullrich, K.J. et al, 1964) [17].

Bei Untersuchungen an Ratten, deren endogene ADH-Produktion durch maximale Hydrierung und Alkohol-Narkose ausgeschaltet war, konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Bei Gabe von 1,0-1,5 µU ADH wird ein Sättigungswert erreicht, dessen weitere Steigerung zu keiner weiteren Förderung der Wasserresorption führt.

Der biomolekulare Wirkungsmechanismus des Adiuretin ist noch nicht geklärt. Einerseits wird angenommen, dass die Disulfid-

brücken des Hormons mit freien Sulfhydrylgruppen eines Receptors in der Zellmembran eine Bindung eingehen und dadurch eine Veränderung der Membranstruktur mit Erweiterung der Poren verursacht wird, andererseits werden von anderen Autoren mehr indirekte Wirkungen diskutiert.

So soll ADH die Produktion von Hyaluronidase fördern, durch deren Einfluss dann Mukopolysaccharide der interzellulären Kittsubstanz abgebaut, und so die transtubuläre Wasserdurchlässigkeit erhöht wird. Nach einer anderen Theorie soll ADH die Umwandlung von ATP in cyclisches AMP (Adenosin-3', 5'-Phosphat) fördern (Orloff, F. 1964) [18]. AMP wird bei einer Reihe von Hormonfunktionen eine zentrale Rolle zugeschrieben. An der Harnblase von Amphibien wirkt es wie ADH.

.1.c.Extrarenale Wirkungen des Adiuretins

Zusätzlich zu der Funktion des Adiuretin die tubuläre Resorption des Wasssers zu kontrollieren, vermag es unter bestimmten Bedingungen, die renale Funktion indirekt durch Stimulierung des Hypophysenvorderlappens (HVL) und der Nebennierenrinde (NNR) zu beeinflussen.

Injektionen grösserer Mengen gereinigten Lysin-Vasopressin bei Ratten oder Meerschweinchen führen zur Entleerung der Zona fasciculata, beweisend für eine corticale Stimulation, und wiederholte Injektionen führen zur Vergrösserung der Rinde.

Diese Effekte auf die NNR können entweder durch direkte Einwirkung geschehen oder indirekt über HVL-Hormone (ACTH).

Stimulation der ACTH-Sekretion lässt sich zwar vermuten, aber nicht durch die Beobachtung beweisen, dass bei hypophysektomierten Tieren eine Entleerung der Zona fasciculata bei Rindenhyperthrophie verschwindet oder nicht mehr sichtbar wird. Eine geringe Menge von Arginin-Vasopressin verursacht einen signifikanten Anstieg der NNR-Exkretion, wenn es intraventrikulär injiziert wird (Kwaan, H.C., et al, 1959) [19].

Der Beweis einer stimulierenden Wirkung von Vasopressin auf den HVL ist erschwert, da ACTH in vitro durch Gewebeextrakte der Neurohypophyse oder des hypothalamischen Gewebes aus der Adenohypophyse freigesetzt werden kann. (Guillemin, R., 1957) [20].

Diese Extrakte enthalten jedoch ein aktives Agens, den ACTH-releasing-factor (CRF), der von Vasopressin und ACTH differenzierbar ist; es dürfte sich um einen Vertreter dieser ganzen Gruppe von releasing-Faktoren handeln, der an der Adenohypophyse angreift.

Als Beweis für eine direkte Wirkung von Vasopressin auf die NNR darf die Beobachtung angesehen werden, dass unter bestimmten Bedingungen bei hypophysektomierten Ratten auf eine Vasopressin-Injektion hin, eine Entleerung der adrenalen Zona fasciculata erfolgt. Der Effekt ist additiv und erwiesenermassen unabhängig vom ACTH. Die Mengen, die hier benötigt werden, sind zwar relativ gering, aber überschreiten bereits bei weitem die Menge, die nötig wäre um maximale Antidiurese zu erzeugen und dürften eine Vasokonstriktion der Gefässe der Nebenniere verursachen.

Obwohl Vasopressin in hinreichenden Mengen einen stimulierenden Effekt auf den HVL sowie die NNR besitzt, zeigen andere Untersuchungen, dass diese Reaktionen unter physiologischen Bedingungen nicht nachweisbar sind.

Keine gesicherte Korrelation konnte beim Menschen oder bei Hunden zwischen Diurese und Antidiurese und 17'-Hydroxy-Corticoid-Sekretion oder adrenaler Rindenentleerung gefunden werden. (Stark, E. et al, 1964) [21].

Zusammenfassung

Adiuretin, dessen Ursprungsort der Hypothalamus ist, wird im Hypophysenhinterlappen gespeichert.

Der wichtigste Reiz für die Sekretion von Adiuretin ist der osmotische Druck des Blutes, der von den dafür empfindlichen Osmoreceptoren im Hypothalamus registriert wird.

Durstzentrum und osmoreceptorisches Feld liegen nahe beeinander und wirken ähnlich.

Direkte Stimulatoren der Adiuretin-Freisetzung durch das cardiovaskuläre und psychische System werden diskutiert.

Der entscheidende Wirkungsmechanismus des Adiuretins liegt in der Permeabilitätssteigerung des distalen Tubulus und der Sammelrohre für Wasser.

Die zusätzliche Stimulierung des HVL und der NNR werden diskutiert, dürften aber ohne physiologische Bedeutung sein.

.2. Glomeruläre Filtration

Die Kochsalzexkretion ist einerseits mit dem Wasser, andererseits mit dem Kaliumhaushalt eng verbunden. Obwohl auf Zellniveau ein In- und Efflux von Natriumionen besteht, konnte noch kein Beweis für ein Natrium- oder Chlorid-Sekretionssystem in der Niere erbracht werden. Natriumionen, wie Glucose, Aminosäuren und ähnliche Substanzen, werden als Restbestände tubulärer Transportvorgänge ausgeschieden. Ursache hierfür mag die historische Notwendigkeit der Landwirbeltiere gewesen sein, mehr Natrium zu konservieren als auszuscheiden.

Die Salzexkretion oder Konservierung wird beeinflusst von der Einstellung der GFR oder den tubulären Transportmechanismen, manchmal von beiden. Normalerweise dürfte die Filtration extrarenal durch die Veränderung des tubulären Transports kontrolliert werden.

Bei Volumen- und cardiovaskulären Störungen kommt es zu fakultativen und gewöhnlich additiven Veränderungen sowohl des tubulären Transportes als auch der GFR.

Die GFR wird durch das sympathische Nervensystem und durch ein nicht definiertes System kontrolliert. Das Kaliumgleichgewicht beeinflusst die tubuläre Natrium-Resorption sowohl intrarenal, als auch extrarenal durch die Aldosteronexkretion. Veränderungen im Volumen der GFR wie Änderungen des tubulären Transportmechanismus könnten sich auch in direkter Abhängigkeit zu den

erforderlichen Kreislaufnotwendigkeiten abspielen, um den Körper einmal mit Natrium zu versorgen und andererseits einen Überschuss zu eliminieren.
Nur sehr wenig ist bisher bezüglich der Kontrolle der Filtrationsrate bekannt, und die vorliegenden Theorien müssen mehr als Spekulationen angesehen werden. Die Ergebnisse können durch Postulierung zweier Kontrollmechanismen interpretiert werden: der eine ist charakterisiert durch renale Nerven und zirkulierende sympathische Amine, die die Filtrationsrate entsprechend einem akuten oder chronischen Stress senken können, der andere durch einen humoralen Faktor, der die Filtrationsrate fördern kann, gemäss einer notwendigen Salzeliminierung.

Bei ruhenden, nicht anaesthesierten Menschen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen innervierten und denervierten Nieren gefunden werden (Surtshin, A. et al., 1956) [22]. Einige Autoren berichten von kleineren Werten bei innervierten Organen.

In Stress-Situationen lässt sich ein klarer Unterschied zwischen beiden Nieren finden. Wenn ein Hund, dessen eine Niere denerviert wurde, einem Stress ausgesetzt wird, so sinkt die Filtrationsrate der innervierten Niere relativ mehr als die der denervierten Niere (Berne, R.M., 1952) [23]. In denselben Studien ist die Natriumexkretion der innervierten Niere regelmässig geringer.

Andererseits wird die Filtrationsrate häufig bei denervierten Nieren während eines Stresszustandes gesenkt und von einem Absinken der Filtrationsrate bei denervierten menschlichen Nieren infolge eines Blutverlustes wird ebenfalls berichtet. (Bricker, N.S., et al, 1956) [12]. Eine teilweise und vielleicht hinreichende Erklärung bezüglich der denervierten Niere mag die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem autonomen Nervensystem des Tieres sein, das durch Blutverlust oder Aufregung gestresst wurde, und der Effekt auf die renale, nervale Aktivität mag durch die Freisetzung biogener Amine verstärkt werden.

Bis zum Beweis des Gegenteils scheint es vernünftig zu behaupten, dass der Mensch gegenüber dem Hund bezüglich des Vasokonstriktionstonus differiert, mit oder ohne Anstieg der Blutkonzentration sympathomimetischer Amine.
Der Ursprung der renalen sympathiconervösen Entladung ist nicht klar. Afferenzen entstehen wahrscheinlich an vielen Ausgangspunkten, die von Gefässbarorezeptoren bis zum cerebralen Cortex reichen.

Eine der am häufigsten untersuchten, aber nicht physiologischen Situationen, ist die der akuten Belastung. Bei Salzinfusionen beim Hund, bei dem eine Niere denerviert ist, steigt die Filtrationsrate der denervierten Niere mindestens genauso an, wie bei der innervierten, und die Salzexkretionen entsprechen einander (Bricker, N.S. et al, 1958) [24]. Die Antwort ist geringgradig abhängig von der Senkung der Blutviskosität oder dem kolloidosmotischen Druck. Bei einem Menschen mit denervierter Niere wurde keine signifikante Veränderung der Kreatinin-Clearance während oder nach der Infusion von 3 l isotoner Kochsalzlösung beobachtet, während bei einem Spenderzwilling ein geringgradiger Anstieg der Kreatinin-Clearance mit innervierter Niere festgestellt wurde. Die Antworten beider Nieren bewegten sich in normalen Grenzen, da die menschliche Niere gewöhnlich keine grossen Änderungen der Filtrationsrate bei akuter Infusion zeigt. Dieser Mechanismus, der für die Reaktion der Filtrationsrate verantwortlich ist, ist zweifellos komplex.
O'Connor, 1955, hat vermutet, dass Blutdruckanstieg und Abfall des kolloidosmotischen Druckes als Ursache für den Anstieg der Filtrationsrate nach Salzinfusionen angesehen werden können, und hat betont, dass die Änderung der Filtrationsrate weitaus schneller erfolgt, als solche, die im endokrinen System erfolgen. Veränderungen der Filtrationsraten, die akuter Salzbelastung folgen, können beträchtlich die arteriellen, venösen oder kolloidosmotischen Druckänderungen überdauern. Die GFR, obwohl während Kochsalzinfusionen erhöht, zeigt grosse Abweichungen, ohne entsprechenden Veränderungen der Plasma-Protein-Konzentration.

Die Ausgangssituation beeinflusst ganz entscheidend die Reaktion auf die Salzinfusion. Bei Hunden mit geringer Salzdiät (Blake, W.D., 1961) [25] vermag die Filtrationsrate während der Infusion konstant zu bleiben.

Die Impulse, die zu einer Erhöhung der GFR führen, könnten besser erklärt werden, wenn sie nicht nur bei akuter Volumenvergrösserung sondern ebenso bei subacuten oder chronischen Zuständen zu verzeichnen wären.

Der einzige Beweis, dass hier ein Unterschied bestehen dürfte, ist die relative Unabhängigkeit der GFR vom renalen Plasmafluss während subakuter oder chronischer Veränderungen, hingegen bei akuten Volumenbelastungen primär der renale Plasmafluss betroffen ist und sekundär die GFR.

Der Begriff des "Glomerulokinin" wurde vorgeschlagen um ein humorales System zu umschreiben, das primär im chronischen Zustand die Filtrationsrate beeinflusst. Als Agens kann hier ein Neurohormon wirksam sein, das vom Hirnstamm im Verhältnis zur Intensität der Signale aus dem cardiovaskulären System freigesetzt wird. Die Filtrationsrate, die einige Tage nach einer niedrigen Salzdiät erhalten wird, mag einen stationären Zustand darstellen, der durch die Abwesenheit des Glomerulokinin gekennzeichnet ist.

Die Fähigkeit adrenalektomierter Menschen und Hunde, eine grosse Menge von Natriumchlorid in gewohnter Weise auszuscheiden, deutet darauf hin, dass weder die NNR noch ACTH Teil eines Mechanismus sind, der direkt die Variation der Filtrationsrate kontrolliert.

Zusammenfassung
Die Kontrollmechanismen der GFR sind noch weitgehend unbekannt. Die bisherigen Ergebnisse lassen sich durch zwei Kontrollmechanismen interpretieren

1. durch renale Nerven
2. durch einen unbekannten humoralen Faktor

II.3. Nebennierenrindenhormone

Die Nebennierenrinde ist der Sekretionsort zweier Hormone Cortisol und Aldosteron.

Die ACTH-Freisetzung wird entscheidend durch eine ganze Anzahl von Stress-Situationen, wie Traumen, Aufregung, Narkose, beeinflusst. Das Signal zur Freisetzung wird vom Mittelhirn zum Hypothalamus geleitet, vorwiegend zur Pars tuberalis. Infolge einer Stress-Situation, wie chirurgischer Eingriff beim Menschen, können mehrere Tage vergehen, bevor die normale Sekretion wieder erreicht wird. Cortisol-Sekretion mag ebenso durch eine hohe Konzentration von Vasopressin bei Hund oder Ratte verursacht werden. Cortisol und andere Glucocorticoide beeinflussen, obwohl weniger " potent" als die Mineralcorticoide, die Elektrolytexkretion. Inre Bedeutung kann durch den Erfolg auf das Natrium- und Kalium-Gleichgewicht gezeigt werden, wenn Glucocorticoide adrenalektomierten Patienten gegeben werden, und durch den vollständigen Kaliumverlust, wenn sie im Überschuss gegeben werden. Aldosteron wird von der Zona glomerulosa sezerniert, es beeinflusst in erster Linie den Elektrolythaushalt.

II.3.a.Aldosteron

Aldosteron wird grösstenteils, wenn auch nicht ausschliesslich, in der Zona glomerulosa des adrenalen Cortex gebildet. Dies wird indirekt aus der Beobachtung geschlossen, dass bei salzarmer Diät bei Ratten nur diese Zone hypertrophiert (Goldmann, M.L. et al., 1956) [26]. Aldosteron wird sehr schnell aus dem Kreislauf eliminiert, da es eine Plasmaclearance von 1-2 l/min. besitzt. Etwa 50% werden in der Leber durch Konjugation oder Oxidation abgebaut, der andere Teil wird durch die Niere eliminiert.

Die renale Ausscheidung des Plasmaaldosteron wird wie in der Leber durch Umwandlung in Metabolite vollzogen, mit nachfolgender Urinexkretion von renalen und hepatogenen Metaboliten. Wegen der grossen Bedeutung der Leber, dürften signifikante Änderungen der Abbaurate durch Leberkrankheiten oder durch Änderungen

des hepatischen Blutflusses bedingt sein (Ayers, C.R. et al., I962) [27].

Wird eine Person einer nahezu salzfreien Diät (Duncan, L.E. et al., 1956) [28] oder einem grösseren Wasser- oder Blutverlust unterworfen, so steigt die Aldosteronexkretion stark an. Die gesteigerte Sekretionsrate aufgrund geringer Salzdiät bleibt über ein Jahr bestehen, wenn die Diät beibehalten wird. Die Exkretion sinkt unter den normalen Wert bei Personen mit einer hohen Salzdiät, bei Infusion hypertoner Kochsalzlösung oder bei verstärkter Wasserretention (Bartter, F.C. et al., 1957) [29].

Die Ursache der meisten Veränderungen für die Aldosteronsekretion sind cardiovaskuläre Stress-Situationen durch Volumenveränderungen des ECV. Dieser Stress ist abzutrennen vom Stress durch Verletzung, Schmerz oder Emotion, der vorwiegend zu einem Anstieg der Cortisolsekretion führt. Andererseits können ernste, akute cardiovaskuläre Stress-Situationen, wie hämorrhagischer Schock, ebenso zu einer Steigerung der Cortisolsekretion führen. Die Aldosteronsekretion erfolgt bei cardiovaskulärem Stress sehr schnell. Ein beachtlicher Anstieg der Sekretion erfolgt innerhalb weniger Minuten nach akutem Blutverlust (Holzbauer, M., et al., 1959) [30].

Die Sekretion, auf cardiovaskulären Stress hin ist beim Hund durch ein humorales Agens bedingt, das von der Niere ausgeht (Davis, J.O. et al., 1961) [31]. Der Effekt dieses Agens kann durch renale Arterienkonstriktion oder durch renale Injektion von Renin oder Angiotensin nachgeahmt werden (Carpenter, C.C.J. et al., 1961) [32]. Ein Anstieg der Plasmareninkonzentration konnte bei akutem experimentellem Stress nachgewiesen werden, wann auch immer er durchgeführt wurde (Higgins, J.T. et al., 1964) [33]. Beim Menschen verursachen bereits geringe Dosen von Angiotensin oder menschlichem Renin einen signifikanten Anstieg der Aldosteronsekretion (Biron, P.E. et al., 1961) [34].

Ausser ACTH vermag kein anderes Agens wie Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressin, Ocytocin, Histamin, Bradykinin oder

Serotonin die Wirkung von Angiotensin zu verdoppeln.

Injektionen von ACTH verursachen einen mässigen Anstieg der Aldosteronsekretion beim normalen Menschen und stimulieren einen Anstieg der Aldosteronsekretion an der isolierten Nebennierenrinde.

Oft, jedoch nicht immer, kann der Abfall der Aldosteronsekretion bei Hunden nach Hypophysektomie und mit Cavakonstriktion durch ACTH verhindert werden (Davis, J.O. et al., 1960) [35]. Der Mechanismus, durch welchen die ACTH-Stimulation von Aldosteron aufrechterhalten werden kann, ist unbekannt.

Versuche in vitro lassen den Schluss zu, dass ACTH synergistisch zu Angiotensin wirkt (Kaplan, N.M., 1965) [36].

Die Aldosteronsekretion steigt regelmässig bei cavaler Konstriktion oder Blutverlust bei hypophysektomierten Tieren an. Andere Hypophysenhormone wie STH, TH, ICSH und Vasopressin haben nur einen geringen Einfluss auf die Aldosteronsekretion beim Menschen, obwohl geringe Anstiege gelegentlich mit STH und TH festgestellt sind.

Anstieg des Diät- und Serum-K ist verbunden mit einem hochsignifikanten Anstieg der Aldosteronsekretion beim Hund (Dailey, W.J.R. et al., 1962) [37]. Obwohl einige dieser Effekte durch Natriumentzug erklärt werden können, demonstrieren die Geschwindigkeit des Anstieges und die direkte in vitro Demonstration der Kalium-bedingten Aldosteronproduktion, dass der hauptsächliche Angriffsort die Drüse selbst ist (Kaplan, N.M., 1965) [36]. Da die Drüse ebenso auf einen Abfall der Natriumkonzentration reagiert (Davis, J.O. et al., 1963) [38], dürfte der Kalium-/Natriumquotient eher der adäquate Reiz sein, als die Konzentration eines einzigen Elektrolyten. Wie im Falle des ACTH, addiert sich der Kaliumeffekt zu dem des Angiotensin.

Angiotensin, ACTH und Kalium-/Natriumquotient im Plasma sind hinreichende Stimuli für die Aldosteronsekretion beim Hund. Die Daten beim Menschen deuten in dieselbe Richtung.

Diese Mechanismen vermögen jedoch noch nicht allen Anforderungen standzuhalten.

Untersuchungen, die dem ZNS eine führende Rolle bei der Aldosteronsekretion zusprechen, haben verschiedene Organe als Ursprungsort der reflektorischen Stimulation angesehen. Darunter fallen die art. thyreoidea und die Zirbeldrüse. In Bezug auf die Zirbeldrüsenregion ist ein Hormon extrahiert worden, " Adrenoglomerulotropin", welches die Zona glomerulosa stimulieren soll (Farell, G.L., 1959) [39].

Jedoch war dieses Agens in anderen Laboratorien beim Hund unfähig als Stimulans für die Aldosteronsekretion zu wirken (Mulrow, P.J. et al., 1963) [40]. Die Bedeutung dieser Verbindung ist somit vorerst unklar.

Zusammenfassung
Aldosteron wird von der Zona glomerulosa gebildet.
Die Sekretion wird vorwiegend durch Mechanismen reguliert, die auf den Na-K-Gehalt des Blutes und das Volumen der zirkulierenden Flüssigkeit reagieren (siehe auch RAA-System).

Die ACTH-Stimulierung der Aldosteronsekretion stellt neben den erwähnten Stimuli eine unbedeutendere Rolle dar.

Allen Anforderungen wird diese Theorie jedoch nicht gerecht, daher werden zusätzliche Faktoren diskutiert.

III.3.b.Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Ursprünglich wurde die renale Ischämie, wie sie von Goldblatt et al. durch arterielle Kompression herbeigeführt wurde, als adäquater Reiz für die Renin-Freisetzung angesehen. Jedoch verschiedene Experimente am Hund mit experimentell induzierter Ischämie haben gezeigt, dass kein Effekt auf die Renin-Freisetzung nachzuweisen war, hingegen geringe Druckveränderungen bei renaler Durchspülung ohne Veränderung des renalen Blutflusses zur verstärkten Freisetzung von Renin führten. (Vander, A.J. et al., 1964) [41].

Die am besten belegten Theorien der Renin-Freisetzung sind die intrarenale Barorezeptorentheorie und die Macula-densa-Theorie.

Bei der Entdeckung der juxtaglomerulären Zellen (JG) in der Media der afferenten Arteriolen wurde vermutet, dass sie demselben Druck unterworfen sind wie die Arteriolenwand, und somit als Druck- oder Dehnungsrezeptoren funktionieren könnten: gesteigerter arterieller Druck würde sie dehnen und die Renin-Freisetzung verhindern, während reduzierter Druck die Dehnung der juxtaglomerulären Zellen herabsetzen und die Renin-Freisetzung fördern würde (Tobian, L., 1960) [42].

Allgemein anerkannt ist das Konzept, dass reduzierter lokaler Arteriendruck zu einer gesteigerten Renin-Freisetzung führt.

Gesteigerte Renin-Freisetzung ereignet sich bereits bei einer Druckminderung um 10 mm Hg ohne messbare Veränderung des renalen Blutstromes. Veränderungen des Pulsdrucks allein scheinen unwichtig zu sein (Skinner, S.L. et al., 1964) [43]. In chronischen Experimenten fanden Davis, J.O. et al., 1964 [44] gesteigerte Renin-Freisetzung bei Hunden mit experimentell hohem Herzminutenvolumen durch aorto-cavale Fistel, trotz Erhöhung des arteriellen Blutdrucks bei gleichzeitig reduziertem Mitteldruck. Diese fehlende Reaktion auf den Pulsdruck ist vereinbar mit der Barorezeptorentheorie, da der Pulsdruck in Höhe der JG-Zellen beträchtlich gedämpft werden könnte. Weiterhin dürfte der Druck in Höhe der JG-Zellen in grossem Umfang die Aktivität der glatten Muskulatur der afferenten Arteriolen beeinflussen.
Daher steht die gesteigerte Reninsekretion ohne reduzierten systematischen Arteriendruck, wie es bei Salzentzug der Fall ist, nicht im Widerspruch zu der Barorezeptorentheorie, da gesteigerte Konstriktion der afferenten Arteriolen den Druck in Höhe des JG-Apparates oder dessen Dehnung reduzieren könnte.

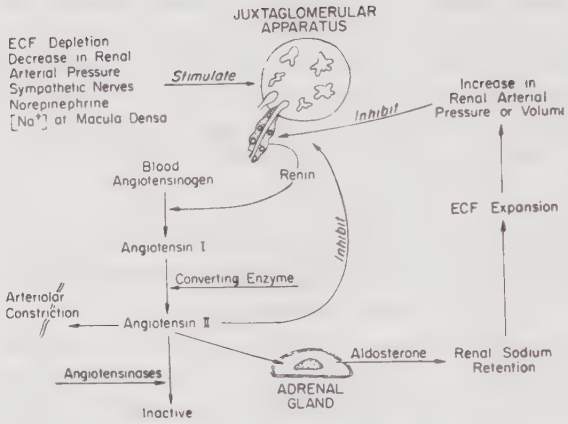


Abb. 3 Kontrolle der Renin-Freisetzung
(n. Mulrow und Goffinet)

Eine enge anatomische Beziehung zwischen Macula densa und den Granulazellen konnte mittels Lichtmikroskop und Elektronenmikroskop gezeigt werden. Die beiden Zellgruppen scheinen lediglich durch eine inkomplette Basalmembran mit zytoplasmatischen Brücken verbunden zu sein. Es ist vermutet worden, dass Substanzen von der Macula densa direkt in die JG-Zellen wandern, aber für einen derartigen Vorgang fehlt bisher noch jeder Beweis. Aufgrund dieser anatomischen Nachbarschaft, dürften viele andere Funktionen der Macula densa in enger funktioneller Beziehung zum JG-Apparat stehen.

Die Macula-densa-Theorie beinhaltet, dass die Renin-Freisetzung auf irgendeine Art durch den Salzgehalt am Macula-densa-Apparat kontrolliert wird (Gross, F.H. et al., 1965) [45]. Eine reziproke Beziehung zwischen der Natriumbelastung an den Macula-densa-Zellen und der Renin-Freisetzung ist von vielen Forschern vorgeschlagen worden.

Das beste Argument für diese Hypothese ist die Fähigkeit osmotischer und anderer Diuretika, die verstärkte Renin-Freisetzung nach renaler arterieller Konstriktion zu reduzieren. Daraus folgt, dass trotz reduzierten Mitteldrucks und herabgesetzter Spannung an den JG-Zellen, osmotische und andere Diuretika die Renin-Freisetzung reduzieren.

In der Tat soll mit osmotischen Diuretika der interstitielle renale Druck anwachsen, wodurch der vaskuläre transmurale Druck gesenkt würde (White, F.N., 1965) [46], was gemäss der Barorezeptorentheorie eher zu einem Anstieg als zu einem Abfall der Renin-Freisetzung führen sollte.

Eine Variation der Macula-densa-Theorie, dass die Renin-Freisetzung direkt mit der Natriumkonzentration der tubulären Flüssigkeit an der Macula-densa variiert, wird von Thurau und Henne vorgeschlagen (1965) [47]. Sie berichten, dass auf eine Injektion isotoner Kochsalzlösung retrograd durch Mikropipetten in das frühdistale Segment der Ratte ein Kollaps des proximalen Tubulus folgt. Dies wurde als eine Unterbrechung der GFR durch lokale Renin-Freisetzung gedeutet.

Bei Ratten wurde durch Mikropunktionsversuche die Elektrolytzusammensetzung am distalen Konvolut in Höhe des Macula-densa-Segments eines einzelnen Nephrons experimentell verändert. Durch eine Erhöhung der Natriumchlorid-Konzentration konnte in Nieren mit hohem Reningehalt eine vorübergehende Unterbrechung des Glomerulumfiltrates des entsprechenden Nephrons herbeigeführt werden. Diese Wirkung ist Natrium spezifisch und lässt sich weder durch Cholinchlorid noch durch elektrolytfreie Mannitlösung erzielen. Nur Natriumbromid zeigt den gleichen Effekt. 10 sec nach Erhöhung der Natriumkonzentration im Macula-densa-Segment setzt die Verminderung des Einzelnephronfiltrates ein.

Das Macula-densa-Segment steht als Bestandteil des Juxtaglomerulären Apparates im direkten Kontakt mit den reninbildenden Epitheloidzellen der afferenten Arteriole des gleichen Nephrons. Hieraus folgerten Thurau, et al., dass

die Filtratunterbrechung durch eine präglomeruläre Vasoconstriktion, ausgelöst durch eine lokale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, zustandekommt, und somit ein intrarenaler Rückkopplungsmechanismus zur Regulation des tubulären Natrium-Loads zwischen Macula-densa-Segment und afferenter Arteriole besteht, an dem das Renin-Angiotensin-System beteiligt ist.

Das Renin-Angiotensin-System spielt beim Menschen eine beträchtliche Rolle bei der Aldosteronsekretion. Infusionen, sowohl von menschlichem Renin oder von Val-5-Angiotensin II, die zu gering für eine Blutdruckerhöhung sind, verursachen einen signifikanten Anstieg der Aldosteronsekretion oder -exkretion (Biron, P. et al., 1961) [34].

Patienten mit idiopathischer Hypersekretion von Renin (Bartter-Syndrom) zeigen ebenfalls gesteigerte Aldosteronsekretion bei gleichzeitigem Kaliumverlust. Plasmarenin oder Reninaktivität variieren allgemein indirekt mit der Vergrösserung des Gesamtvolumens oder seiner Reduzierung oder mit seiner korrelierenden Veränderung der Plasma-Na-Konzentration (Conn, J.W. et al., 1964) [48].

Zusammenfassung

Das Renin-Angiotensin-System spielt für die Aldosteronfreisetzung eine entscheidende Rolle.
Bezüglich des Wirkungsmechanismus existieren zwei gut belegte Theorien:die intrarenale Barorezeptorentheorie und die Macula-densa-Theorie.

Bei der Baroreceptorentheorie wird davon ausgegangen, dass die JG-Zellen als Druck- oder Dehnungsrezeptoren wirken könnten und entsprechend die Reninfreisetzung beeinflussen.

Die Macula-densa-Theorie beinhaltet, dass die Reninfreisetzung auf irgendeine Art durch den Salzgehalt am Macula-densa-Apparat kontrolliert wird.

.4. Third-Factor-Hypothesen

Seit den Arbeiten von Falk, A.(1872) und Adlersberger, D. (1934) [49] wissen wir, dass zwischen einer durch orale Wasseraufnahme und einer durch intravenöse Infusion von hypotoner Lösung induzierten Diurese ein Unterschied besteht. Lydtin, H. (1969) [50] weist in seinen Arbeiten auf den unterschiedlichen Zeitfaktor bis zum Eintritt der Diurese und die unterschiedliche Diuresegrösse hin.

Nach der Aufdeckung einiger entscheidender Mechanismen bezüglich der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, zeigten De Wardener, H.E. et al., 1961 [51], dass das heutige Konzept noch nicht vollständig sein kann. Untersuchungen bei Infusion physiologischer Kochsalzlösungen führten trotz maximaler Vasopressin- und 9a- Fluorhydrocortisongabe zu einer gesteigerten Natrium- und Wasserausscheidung. Zur Erklärung wurde von De Wardener und Bricker ein sogenannter Third-Factor angenommen.

Andere Autoren wiederum vermuteten Osmo- und Volumenrezeptoren, deren Nachweis und Mechanismus aber bisher nicht geklärt ist.

Ob die Erforschung der Wirkung der Prostaglandine zu dem Substrat des Third-Factor oder ein intrarenaler Mechanismus uns die Lösung bringen wird, bleibt abzuwarten.
(Im Rahmen der Diskussion erfolgt eine ausführliche Erörterung).

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht den sogenannten Third-Factor, dessen Wirkung auf die Harnausscheidung vor allem in Versuchen an Ratten und Hunden wahrscheinlich gemacht wurde, an einer weiteren Spezies nachzuweisen und den ihm zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus, soweit möglich, näher zu analysieren.

Als Versuchstier hat sich in den letzten Jahren das Miniaturschwein sowohl für Untersuchungen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels (Both, N.H. 1966) [52] als auch

für physiologische Untersuchungen (Both, N.H., 1968) [53] als besonders geeignet erwiesen. Das Miniaturschwein ist noch dazu wie der Mensch ein Allesfresser.

Hinzu kommt die möglicherweise zunehmende Bedeutung der Schweineleber als kurzfristiges Perfusionsorgan zur Entgiftung der menschlichen Leber (Schwemmle, K., 1971) [54] und als heterologes Transplantationsorgan.

Zur Beantwortung der Fragestellung waren folgende methodischen Probleme zu lösen:

1. Entwicklung operativer Techniken zur Implantation von Kathetern in den rechten Vorhof, die Vena cava, die Vena portae und den Magen des Miniaturschweins.
   a. Narkose am Miniaturschwein
   b. operative Technik
2. Fixierung des wachen Miniaturschweins während der Diuresevversuche
3. Ausschluss von Stressfaktoren
4. Kontinuierliche Messung des Harnzeitvolumens

Bei den eigentlichen Versuchen sollte untersucht werden, ob und wieweit die vorherige Hydrierung bzw. die Dauer der Nüchternperiode die Wirkung der Infusion 0,45% Kochsalzlösung auf das Harnzeitvolumen bzw. die qualitativen Veränderungen beeinflusst. Im weiteren war zu prüfen, welche Bedeutung der Dauer der Infusionsperioden zukommt.

Dazu wurden Na-, K- Konzentrationen und die Osmolalität im Serum und im Urin verfolgt, der Hämatocrit bestimmt und in einem Teil der Versuche auch die endogene Creatininclearance gemessen.

Abschliessend war zu prüfen inwieweit die Diureseanstiege durch eine konstante Adiuretin- und Mineralcorticoidzufuhr von aussen modifiziert werden können.

Teil B

M e t h o d i k

I Narkose und Operationstechniken

Die Operationen wurden an 5 Hanford-Miniaturschweinen unterschiedlichen Geschlechts im Alter zwischen 7 und 11 Monaten bei einem Körpergewicht von 40 bis 50 kg durchgeführt.

Narkose

Vor den Operationen waren die Tiere mindestens 24 h nüchtern. Zur Einleitung der Narkose (Westhues, M. et al., 1961 [55], Krause, D. et al., 1959 [56], Haag, H.D. 1957 [57], Häasler, L., 1952) [58] wurden 20 cm unterhalb des Nabels 15 mg/kg KG Hypnotik+ (Versuchspräparat der Fa. Janssen) intraperitoneal verabreicht. Das Tier wurde zu diesem Zweck an den Hinterläufen hochgehoben und erhielt in dieser Lage 8 mg/kg KG Sedativ i.m. (Versuchspräparat der Fa. Janssen).

Die Miniaturschweine liefen dann zunehmend benommen 1 bis 2 min bis zum Eintritt der erwünschten Anästhesie in der Bucht umher. Die anschliessende Beobachtung des Tieres bezüglich Atmung und Herzfrequenz veranlassten uns nie, irgendwelche Massnahmen zu ergreifen. (Marshall, M. et al.) [59].

Bei Bedarf wurde dem Schwein über einen normalen, auf den Rüssel gesetzten Plastiktrichter Sauerstoff zugeführt. Zum Absaugen diente eine Wasserstrahlpumpe.

Die Intubation eines Miniaturschweins gelang uns erst an S 29 "Maxemiliane" (s. Abb. 4 und 5).

Als Intubationsspatel wurde ein 28 cm langer Metallspatel verwendet (an einem Ende leicht gebogen), der bei ausreichender Beleuchtung dem Schwein in Rückenlage auf dem Operationstisch unter gleichzeitigem Auseinanderhalten von Ober- und Unterkiefer ins Maul geschoben wurde (Marshall, M. et al.) [60].

+ Die Warenschutzzeichen R wurden aus drucktechnischen Gründen fortgelassen.

Um eine stärkere Sekretion zu vermeiden, wurde dem Schwein 1 ml Atropin (0,00025) vorinjiziert. Als Tubus wurde ein Nasentubus Cha 28-30 verwendet.

Wir konnten dadurch absaugen und mit dem Ambusbeutel gleichmässig über längere Zeit beatmen.

Implantation von Gefässkathetern

Für die Katheterimplantation beim Miniaturschwein wurde ein an Hunden (Lydtin, H., 1969) [61] und Miniaturschweinen (Lydtin, H. et al., 1969) [62] entwickeltes Verfahren geringfügig modifiziert. Es wurden Katheter in die Pfortader, in die Vena-cava-inferior und in den rechten Vorhof implantiert, dazu ein Magenschlauch über eine cervicale Oesophagotomie in den Magen eingeführt. Die verwendeten Katheter sind aus durchsichtigem Silikon-Kautschuk mit einem Aussendurchmesser von 3,5 mm und einem Innendurchmesser von 1,5 mm. Sie werden in Längen von 1,5 m mit einer Silikonlösung bestrichen (Silikon-Trennemulsion-E_1, Wacker-Chemie, München) und auf 160° C für 60 min trocken erhitzt.

Der Magenschlauch aus Gummi (Rüsch, Cha 15) muss mindestens 80 cm lang und an dem in den Magen gelangenden Teil mit mehreren seitlichen Öffnungen versehen sein. Als Verschluss für die Katheter dienen konische Verschlusstücke aus Teflon.

I m p l a n t a t i o n d e s P f o r t a d e r k a t h e t e r s: der 10 cm lange Hautschnitt wird pararectal geführt, die Muskulatur mittels Wechselschnitt durchtrennt. Der Darm im Bereich des ileocoecalen Übergangs wird vor die Bauchhöhle gelagert, und das Mesenterium entfaltet. Die Mesenterialgefässe des Miniaturschweines verlaufen geradlinig parallel angeordnet vom Darm zur Mesenterialwurzel, wo sie einzeln in eine grössere Vene münden. Über dieser Vene wird das Mesenterium gespalten, das Gefäss von der unmittelbar darunter liegenden Arterie freipräpariert und mit zwei Seidenfäden angeschlungen. Gegen den Darm zu wird die Vene unterbunden. Zwischen den beiden Seidenfäden wird das Gefäss mit einer Gefässchere angeschnitten, und der an der Spitze abgeschrägte Silikon-Kautschuk-Katheter

mit Hilfe einer feinen, in das Gefässlumen eingebrachten und dort gespreizten Gefässpinzette in das Lumen eingeführt. Der Katheter muss 23 bis 25 cm weit in das Gefäss vorgeschoben werden, damit seine Spitze im Hauptstamm der Vena portae liegt. Er wird zunächst mit einer Heparin- (Liquemin, Hoffmann La Roche) Kochsalzlösung (5000 IE Heparin pro ml) gefüllt.

An der Implantationsstelle wird das Gefäss über dem Katheter unterbunden und das Mesenterium nach sorgfältiger Blutstillung durch fortlaufende Naht doppelt verschlossen. Das freie Katheterende wird locker zwischen die Darmschlingen gelegt und durch eine separate Incision etwas cranial und lateral des oberen Wundwinkels aus dem Bauchraum herausgeführt. Das Abdomen wird schichtweise verschlossen.

Die bereits beschriebenen Silikon-Kautschuk-Katheter werden in die Vena-cava-inferior (über die Vena femoralis) und in den rechten Vorhof (über die Vena-jugularis-externa) implantiert. Die Vena-jugularis-externa wird unter dem Platysma aufgesucht.

Vom gleichen Schnitt aus wird der Magenschlauch implantiert. Mittels stumpfer Präparation wird der Oesophagus caudal des Kehlkopfs aufgesucht und mit zwei Schlingen aus Silikon-Kautschuk (Kathetermaterial ungefähr 20 cm lang) seitlich hinter der Trachea hervorgezogen. Durch einen etwa 1 cm langen, schichtweise in Richtung der Muskulatur geführten Schnitt wird der Magenschlauch etwa 60 cm in den Magen eingebracht und mittels Tabaksbeutelnaht am Oesophagus fixiert, so dass eine Muskelmanschette entsteht.

Die orale Nahrungsaufnahme ist durch die Implantationsstelle nicht behindert, da das freie Lumen gross genug bleibt.

Implantation des Blasenkatheters

Oberhalb des Schambeines wird ein Schnitt von 5 cm Länge in der Medianlinie gelegt.

Von hier erfolgen Muskeldurchtrennung und stumpfe Präparation in die Tiefe. Die Harnröhre ist von derber Konsistenz. Unsere Versuche, einen Ballonkatheter (Typ Nelaton) in die Harnröhre

vorzuschieben, waren erfolglos, da die Harnröhre nicht elastisch genug und zu eng ist. Die Harnröhre wurde unterbunden, und der Versuch, auf diese Weise einen Katheter zu implantieren, aufgegeben.

Der zweite Versuch erfolgte durch Verlängerung des ersten Schnittes um etwa 5 cm nach cranial. Nach Durchpräparation des m. rectus abdominalis wird das Peritoneum eröffnet. Durch Punktion wird aus der Harnblase zuerst der Urin abgezogen. Nach Präparation der Harnblase wird der Ballonkatheter mittels Tabaksbeutelnaht fixiert, und der Ballon mit Wasser gefüllt. Die Operationswunde wird in umgekehrter Reihenfolge verschlossen, und der Katheter mit genügendem Spielraum nach caudal subcutan über den vorherigen Schnitt 1 cm suprapubisch verlegt. Der Katheter hängt an einer zusätzlichen Nahtfixierung in Höhe des Schambeines (extra-cutane Länge 3 cm).

Postoperative Versorgung der Tiere

Postoperativ wurden die Tiere über 3 Tage hinweg hochdosiert mit folgenden Antibiotica behandelt:
Megacillin 1 000 000 IE (Grünenthal) i.m., Reverin 275 mg (Hoechst) i.v., Supracillin i.m. (500 000 IE) und in letzter Zeit mit Bayer-Penicillin i.v. (1 000 000 IE). Zur Trombose-prophylaxe werden nach der Operation 40 000 IE Liquemin-Depot (La Roche) i.m. verabreicht und 2 aufgelöste Tabl. Marcumar (La Roche) in den Magenschlauch gespritzt. Dauert die Operation länger als 3 h, und hat das Miniaturschwein grössere Mengen Blut verloren, wird zusätzlich Rheomacrodex 10% (Knoll) (Jansen, H., 1970 [63], Elsner-Machey, P., 1969) [64] und Combetin 0,25 (Boehringer) sowie Euphyllin 0,24 g i.v. (Byk-Gulden) verabreicht. Handelt es sich bei einer Operation um eine Ergänzungsoperation, so wird die Gabe von Marcumar 2 Tage vor der Operation abgesetzt, um einen Quickwert von mindestens 65% zu erhalten. Die Narkose wird durch Injektion von 3 mg/kg KG Hypnotik i.v. eingeleitet. Die Sedativmenge wird wie üblich verabreicht. Alles andere erfolgt in beschriebener Weise.

II Versuchsplanung und - durchführung

1. Haltung und Pflege der Tiere

Die Tierbuchten sind etwa 100 x 200 cm und mit einem Holzboden versehen, der nur unterhalb des Wasserhahns von einem Metallrost unterbrochen ist, um für die Fäkalien eine Abflussmöglichkeit zu schaffen.

Es gelingt in den meisten Fällen sehr schnell, die Tiere an den halbautomatischen Wasserhahn zu gewöhnen, der ihnen gleichzeitig die Kotstelle signalisiert. Die Ställe werden täglich gesäubert und bei Wechsel desinfiziert.

Entsprechend den Vorschlägen von Hill, E.G. (1966) [65] und Kalich, J. (1968) [66] werden die Schweine täglich mit 900 g Schweinemastfutter, aufgeteilt auf 2 Portionen, gefüttert.

Tägliche Versorgung

Die operierten Tiere wurden von uns täglich an 7 Tagen der Woche ärztlich und pflegerisch versorgt. Die Lebensbedingungen entsprechen etwa denen, die die Tiere von der Zuchtanstalt her gewöhnt sind. Wegen der operativen Eingriffe mussten wir sie jedoch in Einzelbuchten halten, da sich sonst die Tiere gegenseitig Pflaster und Katheter beseitigten.

Bei intensiver Behandlung und Versorgung der Tiere konnten wir sie bis zu 3 Monate und länger als Versuchstiere verwenden. Unser ältestes Schwein S 20 "Hannibal" lebte 1 Jahr mit wechselnder Anzahl von Kathetern, die in verschiedenen Abständen re-implantiert werden mussten, da das Tier zu gross wurde (Dissertationsarbeit Schuckert, G., 1971).

Die tägliche Routineversorgung beschränkte sich auf ein Durchspülen der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung und anschliessender Füllung mit Natriumcitrat 3,8%. Ein möglichst steriles Arbeiten ist natürlich angezeigt.

Die Marcumarisierung zur Vermeidung einer Thrombenbildung an den Katheterenden wurde auf ein Schema vereinfacht:

1. Tag 2 Tabl. Marcumar
2. Tag 2 Tabl. Marcumar

3. - 5. Tag 1 Tabl. Marcumar
1. Tag 2 Tabl. Marcumar usw.

Der erwünschte Quickwert lag bei 20 bis 30%.

Die Katheterimplantationsstellen wurden sorgfältig mit Marfanil-Prontalbin (Bayer) gepflegt und dann mit Kompressen und Leukoplast verklebt.

Der Verband durfte das Tier einerseits nicht belästigen, andererseits mussten die Katheter gegen die Abwehrmassnahmen der Miniaturschweine geschützt werden. Weiterhin sollte die tägliche Versorgung leicht und schmerzlos möglich sein. Folgendes Verbandschema verwendeten wir:

Beiderseits des Nackens wurden 3-4 kurze Leukoplaststreifen, vorne und hinten je 1-2 lange über den Nacken reichende Streifen derart geklebt, dass sie das Wundgebiet einrahmten. Dann wurde jeweils eine auseinandergeklappte Kompresse cranial und caudal auf den langen Leukoplaststreifen geklebt. 2 kleine Streifen wurden nun derart über die sich überlappenden Kompressen geklebt, dass der Wundverband gut verschlossen war, aber doch leicht für die tägliche Versorgung zugänglich blieb.

Nur wenn der Verband verrutscht oder verschmutzt war, wurde er total erneuert, dies war etwa wöchentlich notwendig. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes ergriffen wir folgende Massnahmen:

Laboruntersuchungen (Hämoglobin, Leukocyten, Erythrocyten, Hämatokrit, Quickwert) und verabreichten 3 Tage Antibiotika.

Lag eine Inappetenz vor, und besass das Tier zu diesem Zeitpunkt noch einen Magenschlauch, so war das reduzierte Allgemeinbefinden ein Hinweis dafür, den Magenschlauch zu entfernen, die Miniaturschweine erholten sich dann meist sehr rasch. Häufig war die cutane Implantationsstelle vereitert, und der Sektionsbefund ergab das Bild einer disseminierten, eitrigen Pneumonie. Möglicherweise kam es canaliculär an den oesophagealen Implantationsstellen leicht zu Infektionen, die schliesslich zur Aspirationspneumonie führten.

Die implantierten Blasenkatheter bedurften einer besonderen Pflege. Die Blase wurde täglich mit etwa 100-200 ml Furadantin (Boehringer) pro Inst. gespült; die injizierte Lösung sollte dabei mindestens für 10 bis 20 min in der Blase verweilen, bevor sie wieder abgelassen wird. Dadurch war die Blase bis zum Tod des Tieres keimfrei (bakteriologische Untersuchung Max-von-Pettenkofer-Institut).

2. Katheterisierung des Miniaturschweins (Abb. 6 und 9)

Für das Katheterisieren kommen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten nur weibliche Schweine in Frage.

In B I (Implantation eines Blasenkatheters) wurde eine andere erst am Ende dieser Arbeit entstandene Methode beschrieben, die es ermöglicht, männliche Tiere zu verwenden.

Es bleibt weiteren Versuchen vorbehalten, diese Methode auszubauen und möglicherweise einzuführen; die Anfangserfolge waren ermutigend.

Vorbereitung und Art des Instrumentariums (Abb. 7)

Nach längerer Erfahrung ergab sich aufgrund unserer Versuche folgendes Katheterisierungsbesteck, das uns die Einführung von Ballonkathetern Cha 8-12 (Typ Nelaton) erlaubte:

2 Schweinespekula
2 anatomische Pinzetten
2 Silberdrähte (als Führungsdrähte für die Katheter)
2 Kolbenspritzen
1 Blasenkatheterstöpsel
1 Petrischale mit 0,9% Kochsalzlösung
2 Paar Gummihandschuhe
1 Ballonkatheter Cha 8
1 Ballonkatheter Cha 12

Die Tiere erfuhren keine besonderen Vorbereitungen, sie wurden anfangs weder sediert noch narkotisiert.

Einhängen und Fixieren des Tieres in der Matte

Die Tiere konnten mit sanfter Gewalt in die Matte geführt werden. Die Leibriemen wurden am Kopf beginnend bis etwa zur Mitte des Körpers festgeschnallt. Die Hinterläufe wurden wieder aus der Matte gehoben und diese so umgeschlagen, dass sie am Unterleib doppelt lag. Das Aufhängen der Tiere in der Bucht wurde am besten bei gleichmässigem, langsamen Hochziehen toleriert. Die Höhe, in die das Miniaturschwein gehängt wurde, lag bei etwa 1 m. Den Schwanz fixierten wir durch ein Band ebenfalls an die Matte, um ein möglichst steriles Arbeiten zu ermöglichen.

Einführen des Katheters

Hing das Tier in der beschriebenen Lage, wurden die Labien mit Merfen-Tinktur (farblos) gesäubert und oberflächlich mit Xylocain (Pharma-Stern) anaesthesiert.

Nach etwa 3 min wurde das grössere Spekulum unter vorsichtigem Drehen mit leichter Neigung nach cranio-vertebral vorgeschoben. Bei Vorliegen einer kleinen Vagina wurde diese durch das kleinere Spekulum vorgedehnt. Bei direkt einfallendem Licht einer Stehlampe war es möglich, den colliculus urethrae zu sehen, der nach Entfernung des Spekulumschiebers vorsprang. Anfangs bestand eine der Hauptschwierigkeiten darin, den Winkel zwischen Urethra und Vagina zu überwinden. Dieses Problem konnten wir durch einen Silberführungsdraht lösen, der in den Ballonkatheter gesteckt und an der Spitze leicht abgebogen wurde.

Der in dieser Art präparierte Katheter wurde in das Orificium urethrae unter Nachschieben mittels der langen Pinzette eingeführt. Es musste unbedingt darauf geachtet werden, dass der Führungsdraht nicht seitlich aus der Öffnung des Katheters heraussprang und eine Schleimhautläsion herbeiführte. Lag der Katheter in der Urethra, wurde der Draht vorsichtig ein Stück zurückgezogen, dann mittels Pinzette, die nahe dem Ostium angesetzt werden musste, der Katheter nachgeschoben, dabei kam es bereits zum Urinfluss. Der Führungsdraht konnte vollständig entfernt werden, und der Ballon wurde mit Luft (in späteren Versuchen mit Wasser) aufgefüllt.

Vom Zeitpunkt der Einführung des Spekulums bis zum Herablassen des Tieres waren diese so ruhig, dass ein schnelles und sicheres Arbeiten möglich war. Schleimhautläsionen der Urethra oder der Vagina erreichten nie ein solches Ausmass, dass die Tiere verbluteten, obwohl sie unter Marcumar standen, oder der Versuch nicht durchgeführt werden konnte.

Katheterisierung unter Narkose

Erfolgten die Katheterisierungen bei demselben Tier in kürzeren Abständen, so standen die Tiere dieser Prozedur zunehmend abgeneigter gegenüber. Sie wurden daher mit Pentothal(Abbott) und in späteren Versuchen mit Hypnotik(Janssen) narkotisiert.

An dem eigentlichen Katheterisierungsvorgang änderte sich nichts, nur sollte unter Narkose die Atmung häufiger kontrolliert werden, und,um die Atemwege freizuhalten, ein Riemen durch das Maul gezogen werden, der den Kopf in normaler Lage hält.

Narkosedosierung: Pentothal- einleitend 0,15 g/40 kg KG; wurde diese Menge toleriert, wurden weitere 0,35 g verabreicht.
Hypnotik- die Dosierung erfolgte in gewohnter Weise (B I). Wir zogen später dieses Narkosemittel vor.

Die Schmerzreflexe waren jedoch unter Narkose gedämpft, so dass eine kontrollierbare Katheterisierung nicht erfolgen konnte. Lediglich genaueste Beobachtung und vorsichtige Manipulation ermöglichen ein dem Tier nicht schadendes Vorgehen.

Anschliessend sollte die Blase mit etwa 300 ml Furadantin pro Inst. gespült, und der Katheter etwa für 45 min verschlossen werden. Dieses Vorgehen war besonders wichtig, da erst am nächsten Tag der Versuch durchgeführt wurde. Der Katheter wurde mit Leukoplaststreifen um die Schwanzwurzel geklebt und im allgemeinen toleriert.

Sofort nach dem Versuch werden 3 Tage Reverin verabreicht. Wir konnten mit diesem Vorgehen erreichen, dass selbst bei häufigen

Katheterisierungen (S 25 "Heidi" zehnmal) Blase und Niere keinerlei Entzündungszeichen bei der Sektion boten.

3. Infusionsversuche am Miniaturschwein mit hypotoner Kochsalzlösung

Versuchsvorbereitung der Tiere

Mit den Vorbereitungen (frühestens am 4. Tage nach der Operation) wurde begonnen, sobald sich das Tier in einem guten postoperativen Allgemeinzustand befand; als Kriterien hierfür werteten wir Fressgier, kalte Ohren und ein normales Blutbild der Tiere (CAVE: Leukozytennormwert 16000 - 20000).

Die nach der Operation verabreichten Medikamente, insbesondere Antibiotika, zuweilen auch Strophantin, waren bei Versuchsbeginn bereits wieder abgesetzt. Die einzige Dauermedikation bestand in der Gabe von Marcumar (erwünschter Quickwert 20-30%).

Bei den Versuchen 1 und 2 war das Tier etwa 5 Stunden vor Infusionsbeginn mit 0,9% Kochsalzlösung vorhydriert worden. Bei den späteren Versuchen wurde diese Form der Hydrierung verlassen, stattdessen erhielten die Tiere bis kurz vor Versuchsbeginn Wasser ad libidum.

Bei Versuch 11 erhielten die Tiere ihr letztes Futter etwa 18 h vor Versuchsbeginn. Die sehr niedrigen Diuresen bei intragastraler Infusion (Versuch 4 u. 11, letzterer durch häufige Defäkationen gekennzeichnet) veranlassten uns, die Nüchternperiode auszudehnen. Eine Nüchternperiode von 18 h wurde daher nur noch bei den Versuchen aufrechterhalten, bei denen Gefässinfusionen miteinander verglichen werden sollten. Bei Vergleich intragastraler Infusion gegen Gefässinfusion verlängerte sich die Nüchternperiode daher um weitere 24 Stunden.

Verschiedene Katheterisierungsverfahren

Die Katheterisierung ist bereits im Abschnitt B II 2 ausführlich abgehandelt. Es sei hier nochmals kurz auf die Entwicklung der endgültigen Methode hingewiesen.

Katheterisiert wurde ohne Narkose in Versuch 1 mit 6; bei dem letzten Versuch (Nr. 6) wurde in der Anfangsperiode kein Ausgangswert mit 3 annähernd gleichgrossen Urinvolumina erzielt, so dass schliesslich kein Versuch durchgeführt wurde, sondern erst am nächsten Tag. Alle folgenden Versuche 7 mit 14 wurden derart durchgeführt, dass das Tier tags zuvor katheterisiert wurde, dadurch sollte jeder Stress mit möglicher Beeinflussung der Diurese ausgeschaltet werden. Für Versuch 11 wurde ein Tier mit Pentothal narkotisiert; da dieses Versuchsergebnis nicht so eindeutig war wie in Versuch 10, wurde für Versuch 12 der Katheter ohne Narkose gelegt, und das Miniaturschwein blieb 44h nüchtern. Es zeigte sich in späteren Versuchen, bei denen die Tiere mit Hypnotik narkotisiert wurden(Versuch 13 mit 14), dass das Narkosemittel über 18 h bis zum Infusionsbeginn soweit abgebaut war, dass es keinerlei Einfluss mehr auf die Diurese hatte. Die Gegegenüberstellung von Versuch 14 (Hypnotiknarkose) und Versuch 16 (chronisch implantierter Blasenkatheter) belegt diese Annahme.

Nach Verlust von S 27 durch Pentothal verwendeten wir in Versuch 13 und 14 Hypnotik.

Stress am wachen Versuchstier

Die ersten Versuche waren als sogenannte "Mattenversuche" angelegt, d.h. das Tier blieb nach dem Katheterisieren freischwebend in der Matte hängen.

Schon gegen Ende des ersten Versuches stellte sich heraus, dass das Tier zunehmend unruhiger wurde; dies mag durch die unverhältnismässig lange Versuchsdauer bedingt sein (Miniaturschweinversuch ca. 9 h, Hundeversuch nach Lydtin 5 h). Trotzdem wurde noch ein zweiter Versuch in der Art durchgeführt, bei dem das Tier in der Matte fixiert, auf dem Boden stehen konnte. Nach Beendigung der zweiten Infusionsperiode musste der Versuch 2 jedoch rasch zu Ende geführt werden, da das Tier zunehmend unruhiger wurde.

Die Mattenversuche wurden nach diesen 2 Versuchen beendet.

Dieses von Lydtin, H., 1969 [61] für Hunde beschriebene Verfahren der Tieraufhängung erwies sich für die Miniaturschweine als ungeeignet.

Die Belastung war für die Tiere so gross, dass mit einer Beeinflussung der Diurese gerechnet werden musste. Der Vorteil dieser Versuchsanordnung war zweifelsohne die gleichbleibende Lage der Tiere, wodurch eine Urinabnahme unter konstanten Bedingungen durchführbar war.

Nach den Mattenversuchen wurden die " Freilaufversuche " durchgeführt, d.h. das Tier konnte sich während des gesamten Versuchsablauf frei im Stall bewegen.

Versuch 3 war der erste Freilaufversuch, er musste jedoch während der zweiten Infusionsperiode abgebrochen werden, da das Tier zunehmend unregelmässiger atmete.

Bei Versuch 4 (als Mattenversuch angelegt) war das Tier derart unruhig, dass es am Ende der ersten Infusionsperiode befreit wurde.

Bis einschliesslich Versuch 6 bedeutete dies, dass die Tiere nach der Katheterisierung für die Freilaufversuche aus der Matte befreit wurden und sich ungehindert im Stall bewegen konnten (s. Abb. 8). Um die Abklingphase der Stressituation nicht definieren zu müssen und die Bedingungen von Versuch zu Versuch gleichhalten zu können, wurden die Tiere für Versuch 7 mit 14 am Tage zuvor katheterisiert.

Bei Versuch 15 und 16 war keine Katheterisierung notwendig.

Eine genaue Urinabnahme bleibt auch in den Freilaufversuchen gewahrt: wiederholte Absaugkontrollen, Luftkontrollen, Kurvenverläufe und Röntgenaufnahme der Blase mit und ohne Urografinfüllung (s. Abb. 10) bestätigen dies.

Bei Versuch 16 wurde alle 10 min der Urin mit einer Blasenspülspritze abgezogen. Der Kurvenverlauf zeigt gegenüber den Versuchen, bei denen nur zur Kontrolle Urin abgezogen wurde, keine Besonderheit.

Wahl der Infusionsperioden und -geschwindigkeit

Infusionsperioden und -geschwindigkeit wurden vorwiegend in Anlehnung an Lydtin, H., 1969 [61] und Haberich, S.J., 1965 [67] gewählt. Haberich wählte als Infusionsgeschwindigkeit bei Ratten:16,5 ml/kg x h. Er weist in seiner Arbeit darauf hin, dass trotz eingehender Untersuchungen keine pathologisch-histologischen Veränderungen entdeckt worden sind.

Lydtin wählte bei entsprechenden Hundeversuchen eine Infusionsgeschwindigkeit von etwa 15,0 ml/kg x h. Für Untersuchungen am Miniaturschwein wurde eine Infusionsgeschwindigkeit von 15,0 ml/kg x h festgesetzt.

Die Dauer der Infusionsperioden wurde gemäss der oben angegebenen Autoren zu 60 min gewählt. Eigene Untersuchungen (Versuch 5 mit 9) die Infusionsperioden auf 30 min zu reduzieren, besitzen keine Aussagekraft. Es liess sich nämlich feststellen, dass bei keiner Infusion innerhalb der ersten 30 min eine nennenswerte Diurese begann.

Mit der Infusion wurde begonnen, sobald die Urinausscheidung in drei 10-min-Perioden etwa gleich gross war. Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit wurde eine Motorpumpe (Multi-Speed Transmission, Harvard App. Co, Modell Nr. 600 000) verwendet.

Nach 60 min wurde die Infusion beendet, und erst nach Erreichen eines erneuten konstanten Harnzeitvolumens über 3 Perioden, was etwa nach 180 bis 240 min der Fall war, wurde die Infusion in einen anderen Gefässkatheter fortgesetzt. Nach dieser zweiten Infusionsperiode wurde eine weitere Kontrollperiode von 60 bis 120 min eingehalten.

Die Versuche 14, 15 und 16 wurden unter durch exogene Zufuhr erhöhten Aldosteron- und ADH-Spiegeln durchgeführt.
2 h vor Infusionsbeginn wurden 1 mg/10kg KG 9a-Fluorhydrocortison (Schering) i.m. injiziert. Über die 0,45% Kochsalz-Infusionslösung wurde L-8-Vasopressin 1mU/kg·h gegeben und dann mittels Motorpumpe infundiert (De Wardener, H.E. et al., 1961 [51].

An dem übrigen Versuchsablauf ändert sich nichts.

Bei den Miniaturschweinen wurde in jeweils lo-min-Abständen der Urin entnommen.

Die Blutentnahme aus dem rechten Herzvorhof erfolgte in 15-min-Abständen, sowie in 2 Perioden vor und nach der jeweiligen Infusionsperiode. Etwa 4 ml Vollblut wurden in Reagenzgläser gefüllt, die mit einem Tropfen Liquemin vorbereitet waren. Die Blutproben wurden zentrifugiert, und Plasma für die Osmolalität- und Na-, K-Bestimmung abgetrennt.

Zwischen diesen Blutentnahmen wurde der Katheter wieder sorgfältig mit 0,9% Kochsalzlösung gespült und mit Natriumcitrat 3,8% gefüllt.

Versuchsende

Folgendes Therapieschema fand nach Beendigung der Versuche Anwendung:
0,25 Combetin; 275 mg Reverin (3 Tage lang);
manchmal wurden noch BVK (La Roche) und 30 bis 40 Tropfen Ferronovin (Promonta) verabreicht.

Die Blase wurde grundsätzlich mit 100 bis 150 ml Furadantin pro Inst. gespült. Nur so ist es zu erklären, dass wir keinerlei Blasen- oder Nierenentzündungen bei der Obduktion sahen. Die Urinproben wurden in der Tiefkühltruhe gelagert, hingegen die Serumosmolalitäten entweder sofort nach Versuchsende oder am nächsten Tag bestimmt wurden.

Die Osmolalitäten wurden kryoskopisch (Osmometer der Fa. Knauer-Berlin) gemessen, die Na-, K-Konzentration flammenphotometrisch (Eppendorf-Flammenphotometer) bestimmt.

Die später noch zusätzlich durchgeführten Bestimmungen des Hämatokrit erfolgten mit heparinisierten Glasröhrchen in der Mikrohämatokritzentrifuge (Hawksley-London) und die Messung des Urin-pH mit dem Beckmann-pH-Meter H 5.

Die Creatininbestimmung erfolgte mittels Autoanalyser nach der Jaffe-Reaktion mit Dialyse.

Aus den in 16 Versuchen, sowie in 4 unerwähnten Vorversuchen gemachten Erfahrungen resultiert folgendes Versuchsschema:

ein Tag vor dem Versuch

weibliche Tiere	Katheterisierung mit einem Ballonkatheter (Typ Nelaton) ev. unter Hypnotik-Narkose
Nüchternperiode	18 h - bei Diuresevergleichsuntersuchung zweier Gefässabschnitte. 42 h - bei Diuresevergleichsuntersuchung zwischen Magen- und Gefässabschnitt

Versuchstag

Freilaufversuch	Stress und Narkose fallen fort.
Infusionsbeginn	nach drei 10-min-Sammelperioden mit etwa konstanten Urinvolumina
Infusionsgeschwindigkeit	15 ml/kg.h 0,45% Kochsalzlösung
Infusionsperiode	über 60 min, 2. Infusionsperiode frühestens nach 180 min und Abnahme von drei 10-min-Sammelperioden mit etwa konstanten Urinvolumina
Kontrollperiode	Nach der 2. Infusionsperiode über mindestens 120 min
Vorhydrierung	Tiere erhalten Wasser ad libidum bis kurz vor Versuchsbeginn
Versuche mit erhöhten Aldosteron- und ADH-Spiegeln	2 h vor Infusionsbeginn werden 9 a-Fluorhydrocortison 1 mg/10 kg KG i.m. injiziert. Über die 0,45% NaCl-Infusionslösung wird L-8-Vasopressin (1 mU/kg.h injiziert). Weiterer Versuchsablauf, wie beschrieben.

Erläuterungen zu den nachfolgenden Abbildungen

Abb. 4 Miniaturschwein wird in Rückenlage intubiert

Abb. 5 Röntgenologische Kontrolle des Tubus

Abb. 6 Fixierung des Miniaturschweins zur Katheterisierung und für den " Mattenversuch"

Abb. 7 Katheterisierungsbesteck

Abb. 8 Miniaturschwein bewegt sich stressfrei während eines Infusionsversuchs

Abb. 9 Einführung des Spekulums zur Katheterisierung eines weiblichen Miniaturschweins

Abb.10 Röntgenologische Kontrolle von Lage und Entleerbarkeit der Blase

weitere Erläuterungen im Text

bb.4

Abb.6

b.5

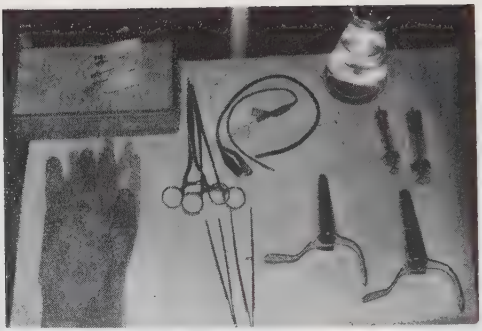


Abb. 7

Abb. 8

Abb. 9

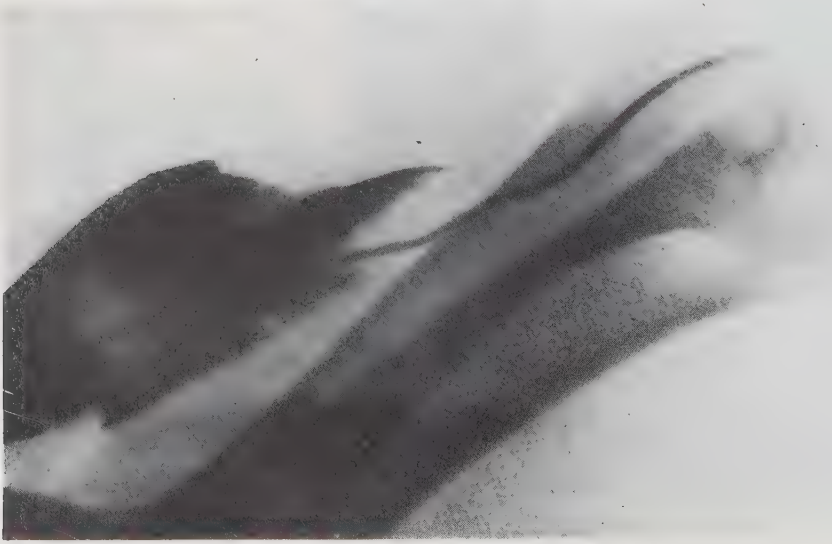


Abb. 10

Tab. 1 Übersicht über Aufbau und Ergebnisse der Vorversuche

rsuchsnr.	Tier Nr. Name	Diurese-Untersuchg.	Versuchsaufbau	Ergebnisse
3 ohne Abb.	S 23 Clarissa	Magen-V.portae	Freilaufversuch-katheterisiert 2h, vorhydriert 5h vor Inf.bg.	Versuch abgebrochen
4 ohne Abb.	S 24 Genoveva	Magen-V.portae	intragastrale Inf.=Mattenversuch intracavale Inf.=Freilaufversuch	Nüchternperiode zu kurz
5 ohne Abb.	S 25 Heidi	V.portae -V.cava	Freilaufversuch (F) Wasser ad libidum	Infusionsperiode 30 min - keine Aussage
6 ohne Abb.	S 25 Heidi	V.portae -V.cava	F keinen Ausgangswert erreicht. Versuch abgebrochen	
7 s.Abb.14	S 25 Heidi	V.portae -V.cava	F Blasenkatheter lag 18h	s.Versuch 5
8 ohne Abb.	S 25 Heidi	V.cava-V.portae	F Blasenkatheter lag 18h	s.Versuch 5
9 ohne Abb.	S 25 Heidi	Vena cava -V.portae	F Blasenkatheter lag 18h	s.Versuch 5
11 s.Abb.11 s.Tab. 4	S 25 Heidi	Magen-V.cava	F Blasenkatheter unter Pentothalnarkose gelegt 18h vor Inf.bg.	Nüchternperiode zu kurz

Verwendete Abkürzungen

A.w. (Ausgangswert)	die letzten 3 Werte vor Infusionsbeginn werden gemittelt und gleich 100% gesetzt
$\bar{V}_U$	entspricht A.w.
N.p.	entsprechende Berechnungen wie bei A.w. für die Nachperiode
$\dot{V}_U$	Urinzeitvolumen in ml/10 min
$\dot{V}_{Umax}$	während oder kurz nach der Infusionsperiode erreichtes maximales Urinzeitvolumen pro 10 min
U_{osm}	Urinosmolalität in mosm/l
U_{Na}, U_K	Natrium-, Kalium-Konzentration im Urin in mval/l
U_{pH}	pH- Wert des Urins
S_{osm}	Serumosmolalität in mosm/1000 g Serumwasser
S_{Na}, S_K	Natrium-, Kalium-Konzentration im Serum in mval/l
Hct	Hämatocrit in Prozent
$C_{Cr\ end}$	endogene Creatininclearance in ml/10 min
E_{Na}, E_K	Natrium- bzw. Kaliumexcretion in µval/10 min
$E_{U_{Na}}$, E_{U_K}	Steigerung der Elektrolytexcretion in Prozent des A.w.; die Bezugswerte für die Ausgangswerte sind E_{Na}

Teil C Ergebnisse

I Vorversuche

1. Verlängerung der Nüchternperiode aufgrund der Versuche 4 u.11

Die beiden Versuche 4 und 11 zeigen bei Vergleich der jeweiligen Diuresen während der Magen- und der Vena-cava-Infusion ein ähnliches Verhalten von $\dot{V}_U$.

In Abb. 11 und Tab. 4 sind die Werte für Versuch 11 aufgetragen; Versuch 4 zeigt prinzipiell keinen Unterschied, die Werte sind daher nicht aufgeführt.

Urinzeitvolumen

Die Ausgangsdiurese liegt zwischen 2,0 und 5,5 ml pro 10 min. Die Infusion von 0,45% NaCl-Lösung über 60 min in den Magen bleibt ohne Einfluss auf $\dot{V}_U$. Erst 60 min nach Infusionsbeginn in Versuch 4 (ohne Abb.) und 70 min nach Infusionsbeginn in Versuch 11 (s.Abb. 11) beginnt $\dot{V}_U$ zu steigen und erreicht 30 min nach Absetzen der Infusion in Versuch 4 1550%, in Versuch 11 (s. Abb. 11) 70 min nach Absetzen der Infusion 250% von A.w..

Anschliessend unduliert $\dot{V}_U$ bis zur Vena-cava-Infusion (4,5 h nach Absetzen der Mageninfusion).

Urinosmolalität

Die Kurve der Urinosmolalität weist bei der intragastralen Infusion keine Besonderheit auf, d.h. U_{osm} verläuft gegensinnig zu $\dot{V}_U$ entsprechend einer einfachen Verdünnung des Urins, s. Abb. 12. Bei der intracavalen Infusion entspricht das Verhältnis von $\dot{V}_U$ zu U_{osm} nicht einer einfachen Verdünnungslinie. Es lassen sich zwei Verdünnungslinien g_1 und g_2 zeichnen (s.Abb. 13): g_1 enthält die Werte vor der Infusion und die ersten Perioden der Infusion, g_2 liegt parallel nach rechts verschoben als Ausdruck einer erhöhten Ausscheidung gelöster Substanzen und enthält die Werte der Nachperiode. Die Urinproben 5 und 6 (die beiden letzten Sammelperioden der intracavalen Infusion) liegen rechts

von g_2; dies ist durch die aus der Tab. 4 erkennbare Steigerung der Na-ausscheidung erklärbar.

Zwischenergebnis

Die bei der Durchführung des Versuchs 11 gemachte Beobachtung, dass es sehr häufig zu Defäkationen kam führte dazu, die bereits in dem Abschnitt Methodik erwähnte Verlängerung der Nüchternperiode einzuführen.

2. In einer Versuchsserie (Versuch 5 mit 9, ausgenommen Versuch 6) sollte das Diureseverhalten bei 30 min-Infusion von 0,45% NaCl-Lösung untersucht werden. Das Versuchstier war S 25 "Heidi", an dem später auch 60 min-Versuche durchgeführt wurden.

In Abb. 14 und Tab. 3 sind die Werte für Versuch 7 aufgetragen; die Versuche 5, 8 und 9 zeigen prinzipiell keinen Unterschied, die für den Vergleich notwendigen Werte sind in Tab. 2 aufgeführt.

Errechnet man jeweils das Verhältnis von $\bar{V}_U$ zu $\dot{V}_{Umax}$ (D_1 oder D_2) der entsprechenden Vena-portae- bzw. Vena-cava-Infusion und vergleicht diese beiden Werte, so ergibt sich kein eindeutiges Ergebnis

Tab. 2 Vergleich der Diureseanstiege D_1 und D_2 in den Versuchen 5, 7, 8 und 9

Versuche	V. portae $\bar{V}_U$	V. portae $\dot{V}_{Umax}$	V. portae $\frac{\bar{V}_U}{\dot{V}_{Umax}} = D_1$	V. cava $\bar{V}_U$	V. cava $\dot{V}_{Umax}$	V. cava $\frac{\bar{V}_U}{\dot{V}_U max} = D_2$	$\frac{D_1}{D_2}$
5	4,8	18	3,8	10,2	46	4,5	$\frac{3,8}{4,5}$
7	2,5	5,5	2,2	3,1	10	3,23	$\frac{2,2}{3,2}$
		V. cava				V. portae	
8	9	104	11,5	10,3	12	1,0	$\frac{11,5}{1,1}$
9	3,8	40	10,5	3,84	46	12,0	$\frac{10,5}{12,0}$

Zwischenergebnis

Bei Versuch 5, 7 und 9 liegen die Diuresegipfel ausserhalb der Infusionsperioden, wobei Versuch 7 (s. Abb. 14) am deutlichsten demonstriert, dass eine 30 min-Infusion zu kurz ist, um deutliche Diureseunterschiede zu induzieren.

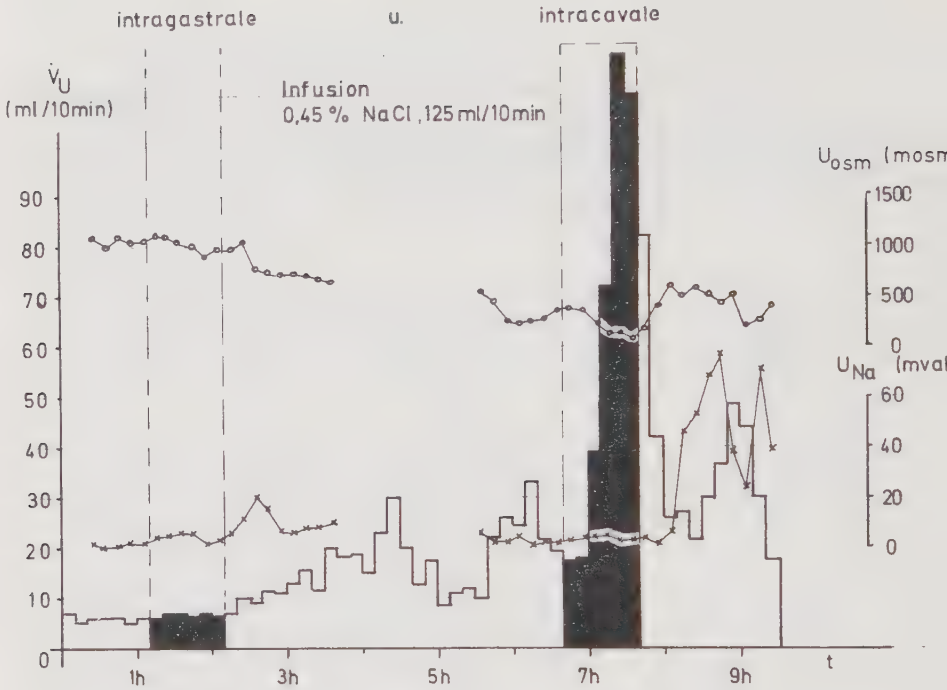


Abb.11.Versuch 11: Urinausscheidung/ 10min($\dot{V}_U$) in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen am gleichen Tier.Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum(60 min). ×—× Urinnatriumconcentration(U_{Na}); o—o Urinosmolalität(U_{osm}). $\dot{V}_{Umax}$ der gastralen Infusion wird erst 140 min nach Infusionsbeginn erreicht.Einzelheiten im Text.

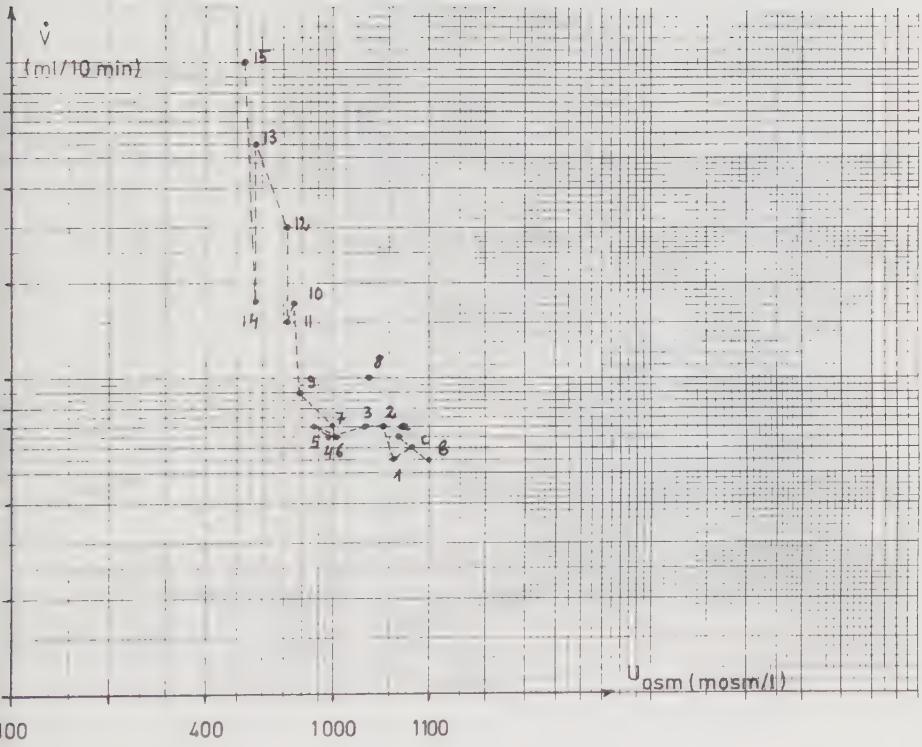


Abb.12. Versuch 11: Die Beziehung zwischen Harnzeitvolumen($\dot{V}_U$) und der Urinosmolalität(U_{osm}) entspricht bei intragastraler Infusion der Verdünnung des Urins mit Wasser. a-c = Vorperiode, 1-6 Infusionszeitraum, 7-15 Nachperiode. Einzelheiten im Text.

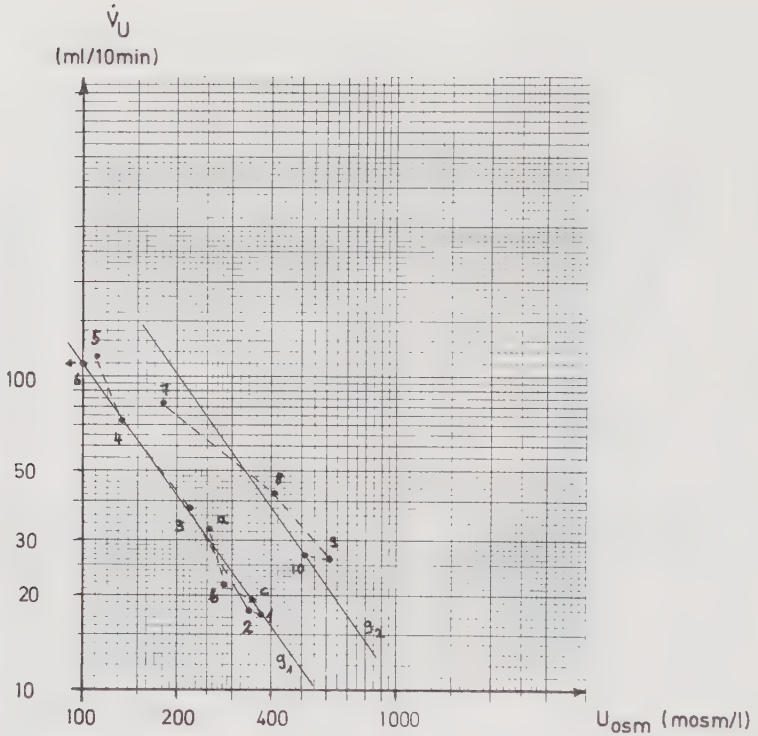


Abb.13. Versuch 11: Beziehung zwischen Harnzeitvolumen($\dot{V}_U$) und der Urinosmolalität(U_{osm}) bei intracavaler Infusion. Weitere Erklärungen s. Abb.12. Einzelheiten im Text.

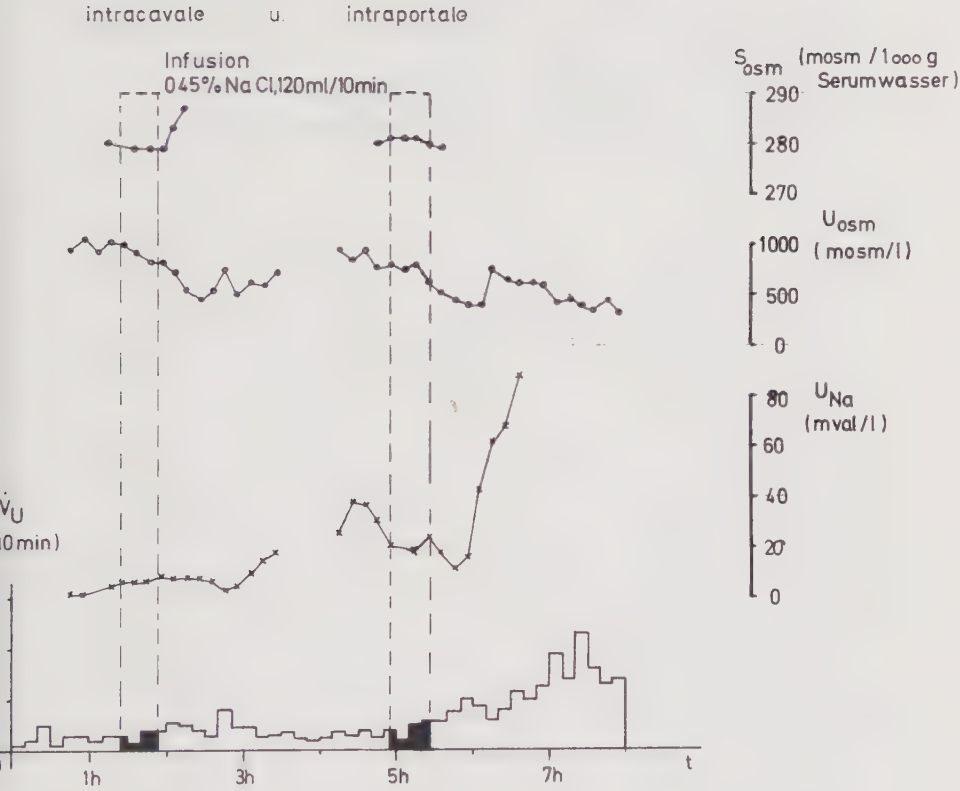


Abb.14. Versuch 7: Urinausscheidung/10min($\dot{V}_U$) in zwei aufeinander folgenden Versuchen am gleichen Tier. Zeichenerklärung siehe Abb.11. o—o Serumosmolalität (S_{osm}). Auffällig ist hier, daß der Infusionszeitraum von 30 min nicht ausreicht, um eine deutliche Diurese zu induzieren. Einzelheiten siehe Text.

Tab. 3 , Versuch 7 . Zahlenwerte von zwei aufeinanderfolgenden Infusionsversuchen am gleichen Tier. Siehe auch Abb. 14.
$\dot{V}_U$ = Urinvolumen, U_{osm} = Urinosmolalität, U_{Na} = Urinnatriumconcentration, S_{osm} = Serumosmolalität.
+ = Wert wurde 5 Minuten später abgenommen
P = intraportale Infusion; C = intracavale Infusion.
Weitere Erklärungen im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	
1o	0,8				
2o	1,9				
3o	5,1				
4o	o,6				
5o	3,o	940	2,o		
1 h	3,o	1loo	2,o		
1o	2,o	912	-	28o^{+}	
2o	3,o	1loo	5,o		
3o	2,5	966	6,5	279^{+}	
4o	1,5	916	7,o	279^{+}	
5o	4,o	835	7,5	279^{+}	P
2 h	4,o	835	9,5	283^{+}	
1o	5,5	722	8,5	287^{+}	
2o	5,o	574	9,o		
3o	4,o	463	8,o		
4o	3,o	552	7,o		
5o	8,o	733	4,o		
3 h	4,5	481	5,o		
1o	4,5	632	1o,o		
2o	2,5	6o1	15,o		
3o	3,o	716	18,o		
4o	3,4				
5o	2,5				
4 h	2,o				

Forts. Tab. 3 , Versuch 7

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	S_{osm} [mosm/1oo g Serumwasser]
1o	2,5			
2o	3,5	955	26	
3o	3,o	945	38	
4o	3,7	938	37	28o^{+}
5o	2,5	773	31	281^{+}
5 h	4,o	787	2o,5	281^{+}
1o	2,2	748	-	281^{+}
2o	5,o	795	17,5	28o^{+}
3o	5,5	616	24,o	279^{+}
4o	5,5	524	18,o	
5o	7,5	453	12,o	
6 h	1o,o	397	16,o	
1o	8,5	367	43,o	
2o	6,o	747	62,o	
3o	8,o	643	68,o	
4o	11,5	626	88,o	
5o	1o,o	629		
7 h	12,5	594		
1o	19,o	429		
2o	14,o	464		
3o	23,o	4oo		
4o	15,5	363		
5o	12,5	464		
8 h	14,o	337		

Tab. 4 , Versuch 11 . G = intragastrale Infusion
Weitere Erklärungen s. Tab. 3 , Abb. 11 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	
1o	6,5	11o2		
2o	5,o	1o48		
3o	5,7	1192	2,o	
4o	6,4	12oo	o,5	
5o	6,5	1113	o,1	
1 h	5,5	12oo	1,5	
1o	6,o	115o	2,o	
2o	5,5	1134	4,o	
3o	7,o	1o96	5,o	
4o	7,o	1o5o	5,5	G
5o	6,5	995	6,o	
2 h	7,o	892	2,o	
1o	6,5	982	3,o	
2o	7,o	982	6,o	
3o	1o,o	1o6o	12,o	
4o	9,o	782	2o,o	
5o	11,5	75o	16,o	
3 h	11,o	734	7,o	
1o	13,o	72o	6,o	
2o	15,5	58o	7,5	
3o	11,5	575	8,o	
4o	2o,o	545	1o,o	
5o	18,o			
4 h	18,5			
1o	15,o			
2o	23,o			
3o	3o,o			
4o	2o,o			
5o	12,5			
5 h	17,5			
1o	8,5			
2o	11,o			
3o	12,o			

Forts. Tab. 4 , Versuch 11 .

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	
4o	1o,o	55o	6,o	
5o	22,o	463	2,5	
6 h	26,o	266	1,5	
1o	24,5	214	4,o	
2o	33,o	25o	1,o	
3o	21,5	284	2,o	
4o	19,5	356	1,5	
5o	17,5	378	7,5	
7 h	18,o	347	4,o	
1o	39,o	22o	4,o	C
2o	72,o	134	4,5	
3o	118,o	11o	2,5	
4o	11o,o	8o	3,o	
5o	82,o	18o	3,5	
8 h	42,o	4o8	2,o	
1o	26,o	6o4	6,o	
2o	27,o	51o	46,o	
3o	21,5	575	53,5	
4o	21,5	487	68,o	
5o	3o,o	42o	77,o	
9 h	36,5	494	38,o	
1o	48,5	18o	24,o	
2o	44,o	248	71,o	
3o	3o,5	4o8	39,o	
4o	17,5	48o	5o,o	

Tab. 5 Übersicht über den Versuchsaufbau II Gruppe A-C

Versuch	Tier Name Nr.	Diurese Untersuchg.	Zeitpkt. der Katheterisierg. vor Inf.bg.	letzte Nahrungsaufnahme vor Vers.	Mattenversuch M Freilaufversuch F	Besonderheiten
1	S 23 Clarissa	Magen - V.portae	2h	18h	M	5h vor Inf. bg. vorhydriert mit 0,9% NaCl-Lösung in den Magen
2	S 23 Clarissa	Magen- V.portae	2h	18h	M	s.o.
10	S 25 Heidi	Magen- V.cava	18h	18h	F	-
12	S 25 Heidi	Magen- V.cava	18h	44h	F	-
13	S 28 Orfelia	V.portae -V.cava	18h	18h	F	In Hypnotiknarkose katheterisiert
14	S 28 Orfelia	V.portae -V.Cava	18h	18h	F	In Hypnotiknarkose katheterisiert
15	S 29 Maxemiliane	re.Herzvorhof V.cava	chr. implantiert	18h	F	Versuche 14-16 mit L-8-Vasopressin 1 mU/kg/h und 2h vor Infusionsbeginn Injektion von 9a-Fluorhydrocortison 1mg/10kg i.m.
16	S 29 Maxemiliane	V.portae -V.cava	s.Versuch 15	18h	F	

II Versuche

1. Gruppe A

Im Unterschied zu den Versuchsgruppen B und C wurden hier die Tiere 5 h vor Infusionsbeginn mit einer 0,9% NaCl-Lösung über den Magenschlauch vorhydriert. Die Zahlenwerte der Ergebnisse der beiden Versuchspaare wurden in den Tab. 7 und 8 zusammengefasst und in den Abb. 15 bis 17 veranschaulicht.

Urinzeitvolumen

Intragastrale und intraportale Infusion der 0,45% NaCl-Lösung führen vor allem zu einer unterschiedlichen Beeinflussung des Urinzeitvolumens. Während bei Infusion in den Magen des Versuchstieres der Diureseanstieg mit einer Latenz von 40 bis 50 min nach Beginn der Infusion eintritt, dann aber einen Wert von 1150 - 1900% vom A.w. erreicht, beginnt der Diureseanstieg bei intraportaler Infusion bereits nach 10 min, erreicht aber ein deutlich geringeres prozentuales Maximum bei 600 bis 900% vom A.w.. Die maximale Urinausscheidung wird bei intragastraler Infusion in beiden Versuchen erst nach Beendigung der Infusion erreicht.

Urinosmolalität

Die Kurve von U_{osm} verläuft grundsätzlich gegensinnig zu $\dot{V}_U$.

Osmolale Clearance

In der Tab. 6 sind die Werte der osmotischen Clearance eingetragen. Sowohl bei intragastraler als auch intraportaler Infusion von 0,45% NaCl-Lösung ist ein Anstieg der osmolalen Clearance zu verzeichnen.

Tab. 6 Osmolale Clearance (ml/10 min)		A.w.	60'	N.p.	$\dot{V}_{Umax}$
Versuch 1	intragastr. Inf.	12,8	14,1	6,3	28,8
	intraport. Inf.	9,6	9,7	7,0	17,3
Versuch 2	intragastr. Inf.	9,2	22,3	15,7	18,9
	intraport. Inf.	13,0	15,5	22,3	18,0

60' - Wert der osmolalen Clearance 60 min nach Infusionsbeginn

Elektrolyexkretion

Die Na-Ausscheidung bleibt bei Infusion in den Magen im wesentlichen unter A.w., während sie bei Infusion in die Vena portae einmal auf 296% von A.w. (Versuch 1), das andere Mal auf 200% von A.w. ansteigt.

Die K-Exkretion bei intragastraler Infusion erreicht 300% (Versuch 1) und 200% (Versuch 2) von A.w., während die Beeinflussung durch intraportale Infusionen durch diese beiden Versuche nicht eindeutig belegt ist.

Abb. 15. Versuch 1: Urinausscheidung/10 min ($\dot{V}_U$) in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen am gleichen Tier. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum. ×—× Urinnatriumconcentration (U_{Na}); •—• Urinkaliumconcentration (U_K); ○—○ Urinosmolalität (U_{osm}). Die Diurese bei intragastraler und intraportaler Infusion verläuft zweiphasig. Einzelheiten im Text.

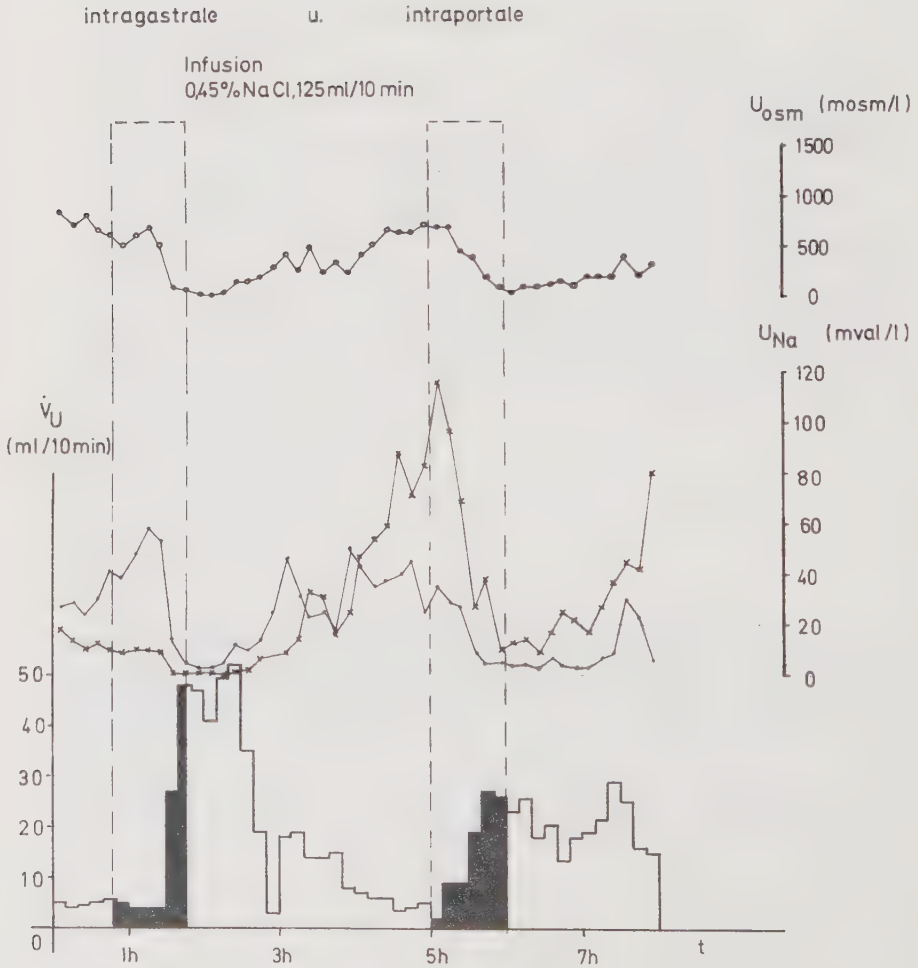

intragastrale u. intraportale
Infusion
0,45% NaCl, 125 ml/10 min
U_{osm} (mosm/l)
1500
1000
500
0
U_{Na} (mval/l)
120
100
80
60
40
20
0
$\dot{V}_U$
(ml/10min)
50
40
30
20
10
0
1h
3h
5h
7h
t

Abb.15

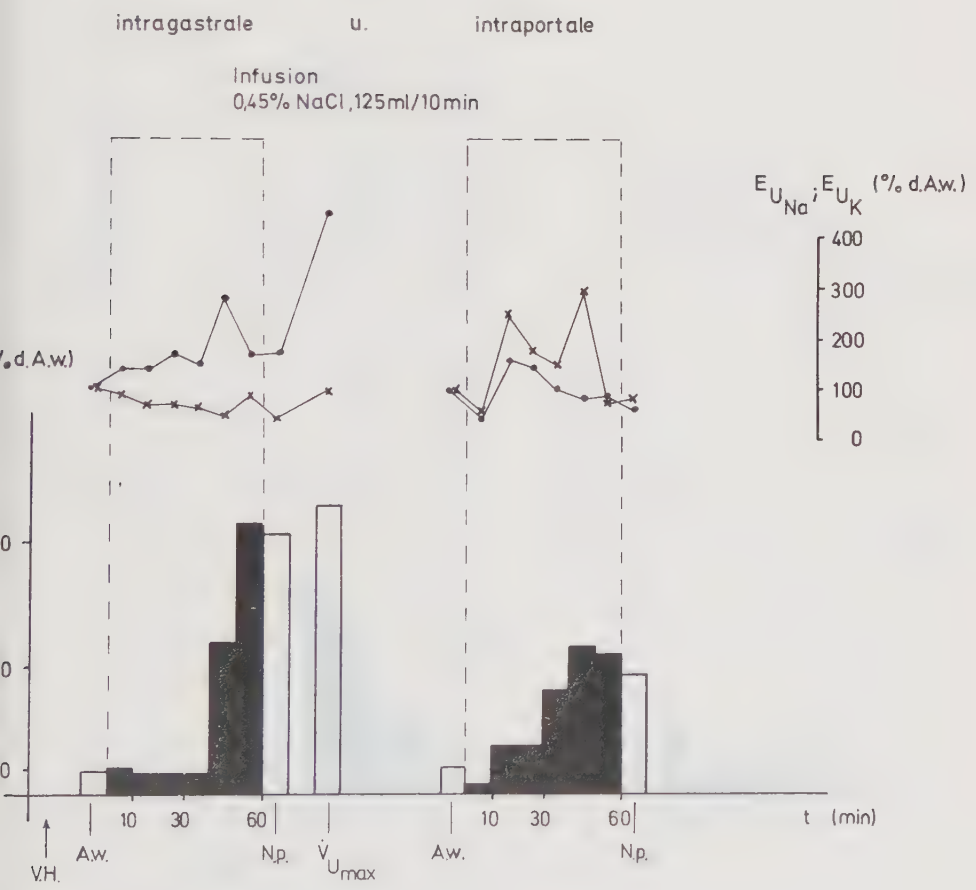


Abb.16. Versuch1: Urinausscheidung($\dot{V}_U$) und Elektrolytexcretion ×—× ($E_{U_{Na}}$) und •—• (E_{U_K}) in Prozent der Ausgangswerte (A.w.), die als 100% angenommen werden. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum. VH = Vorhydrierung 300 min vor Infusionsbeginn; A.w.; N.p.; $\dot{V}_{U_{max}}$ sind im Verzeichnis der Abkürzungen erklärt. $\dot{V}_{U_{max}}$ wird erst nach der Infusion erreicht, daher nochmals herausgesetzt. Einzelheiten im Text.

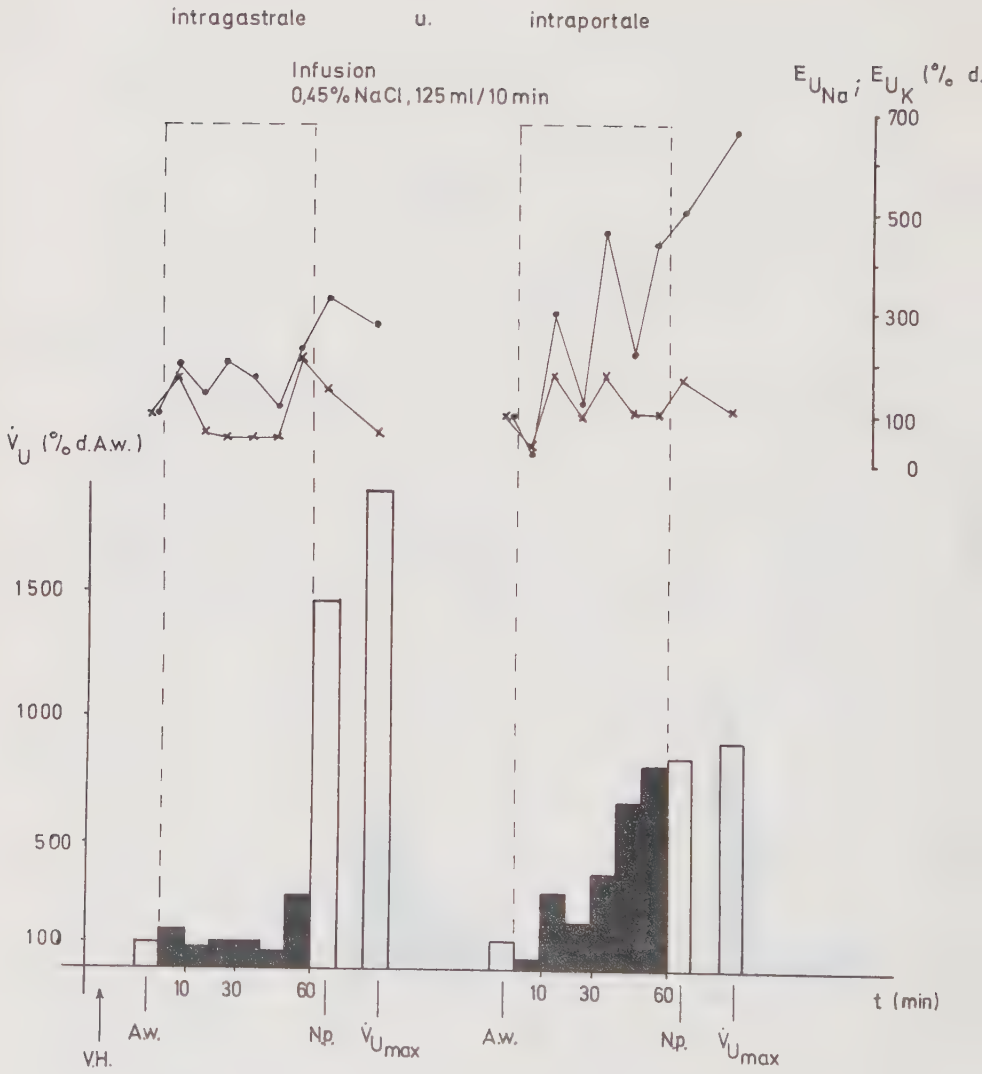


Abb.17. Versuch 2: Urinausscheidung($\dot{V}_U$) und Elektrolytexcretion ×—× ($E_{U_{Na}}$) und •—• (E_{U_K}) in Prozent der Ausgangswerte. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum. Übrige Zeichenerklärung siehe Abb.16; Einzelheiten im Text.

Tab. 7 , Versuch 1 . Zahlenwerte von zwei aufeinanderfolgenden Infusionsversuchen am gleichen Tier. Siehe auch Abb. 15. $\dot{V}_U$ = Urinvolumen, U_{osm} = Urinosmolalität, U_{Na} = Urinnatriumconcentration, U_K = Urinkaliumconcentration, S_{osm} = Serumosmolalität, G = intragastrale Infusion, P = intraportale Infusion. Weitere Erklärungen im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	
1o	5,o	838	18,2	27,o	
2o	4,o	731	13,5	29,1	
3o	4,5	836	1o,5	24,2	
4o	5,o	682	13,o	3o,5	
5o	5,5	635	1o,o	41,2	
1 h	5,o	536	9,5	39,o	
1o	4,o	617	9,8	48,o	
2o	4,o	7o1	1o,o	58,5	G
3o	4,o	524	9,o	53,o	
4o	27,o	1o9	1,o	14,5	
5o	48,o	82	1,o	4,9	
2 h	47,o	38	o,8	3,3	
1o	41,o	38	o	3,2	
2o	49,5	4o	o,o5	4,7	
3o	52,o	155	1,o	12,o	
4o	35,o	168	2,o	1o,o	
5o	19,o	2o5	6,o	14,1	
3 h	3,o	297	-	25,5	
1o	18,o	432	9,o	46,5	
2o	19,o	262	14,o	31,5	
3o	14,o	5o3	33,o	23,o	
4o	14,o	244	31,o	25,5	
5o	15,o	338	16,5	18,5	
4 h	8,o	238	25,5	5o,o	
1o	7,o	418	47,o	43,o	
2o	6,o	533	54,o	35,o	
3o	6,o	676	59,o	37,5	
4o	3,5	647	88,o	4o,o	
5o	4,o	658	71,o	45,o	

Forts. Tab. 7 , Versuch 1

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]
5 h	5,o	731	83,5	24,5
1o	1,8	7o2	116,o	34,5
2o	8,8	689	97,5	29,5
3o	8,8	453	69,o	26,5
4o	19,o	399	27,o	9,o
5o	27,o	179	38,o	4,9
6 h	26,o	1o4	1o,o	5,1
1o	23,o	67	13,o	4,4
2o	25,5	1o1	14,o	4,o
3o	18,o	99	9,o	2,5
4o	2o,5	122	17,o	6,8
5o	13,5	147	25,o	3,7
7 h	18,o	12o	27,o	2,9
1o	19,o	197	17,o	3,2
2o	21,5	183	27,o	6,8
3o	29,o	195	37,5	9,o
4o	25,o	346	45,o	3o,o
5o	15,o	238	42,o	23,o
8 h	19,o	329	8o,o	5,9

P

Tab. 8 , Versuch 2 . Erklärungen s. Tab. 7 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l	U_K [mval/l]	
1o	2,8	767	51,o	-	
2o	2,1	739	46,2	24,5	
3o	4,4	836	5o,o	19,2	
4o	3,7	957	42,o	15,2	
5o	3,o	912	37,5	18,2	
1 h	o	-	-	-	
1o	4,6	92o	22,o	21,o	
2o	4,o	964	33,o	23,5	
3o	2,1	9o2	22,o	31,o	
4o	2,8	9oo	14,5	33,9	
5o	2,8	946	14,o	28,8	G
2 h	1,8	854	2o,o	24,o	
1o	7,5	9o9	22,o	14,3	
2o	2o,o	319	7,o	7,2	
3o	37,5	125	3,5	3,5	
4o	45,o	7o	1,o	3,1	
5o	49,5	1o7	1,o	2,6	
3 h	26,5	173	5,o	6,6	
1o	13,o	271	19,o	4,o	
2o	9,o	453	32,o	1o,2	
3o	9,o	427	37,5	11,2	
4o	14,5	433	39,o	7,9	
5o	11,1	374	41,o	11,8	
4 h	1o,o	464	34,o	1o,9	
1o	7,9	54o	43,o	11,6	
2o	8,2	336	56,5	11,8	
3o	7,5	595	78,o	11,o	
4o	5,o	565	78,5	15,9	
5o	4,5	786	87,5	16,2	
5 h	3,8	712	81,o	17,o	
1o	5,o	7o9	85,o	15,7	
2o	7,o	649	89,o	12,7	

Forts. Tab 8, Versuch 2 .

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	
3o	2,o	585	87,5	13,4	
4o	16,o	718	51,5	15,o	
5o	1o,o	418	47,o	9,3	
6 h	2o,o	311	4o,o	18,4	P
1o	35,5	131	13,o	5,6	
2o	42,o	88	1o,5	8,4	
3o	44,8	97	1o,5	8,1	
4o	48,o	1o5	1o,5	11,o	
5o	4o,o	18o	17,5	9,9	
7 h	44,o	141	3o,o	11,o	
1o	39,o	185	31,o	-	
2o	11,5	5o9	86,5	18,o	
3o	13,o	465	112,o	2o,8	
4o	9,5	423	67,o	12,4	

II. Versuche

2. Gruppe B

Die Tab. 9 - 14 und Abb. 18 - 24 enthalten die Werte der Versuche 10, 12 und 13.

Urinzeitvolumen

Während bei intragastraler Infusion (Versuch 10, 12) und intraportaler Infusion (Versuch 13) von 0,45% NaCl-Lösung $\dot{V}_U$ erst 30 min nach Infusionsbeginn A.w. überschreitet, nimmt bei intracavaler Infusion (jeweils die 2. Infusionsperiode bei Versuch 10, 12 und 13) $\dot{V}_U$ sofort nach Infusionsbeginn zu. (s. Abb. 19,20, 21).

Den zweigipfligen Verlauf von $\dot{V}_U$ bei intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion zeigen in dieser Gruppe Versuch 10 und 13 (s. Abb. 18 u. Tab. 14).

In Versuch 12 verläuft $\dot{V}_U$ zwischen 2,5 und 17 ml/10 min (Tab. 13) in der Periode zwischen intragastraler und intracavaler Infusion. Es sei hier bereits auf den in diesem Versuch ausgeprägten Na-Exkretionsanstieg auf 575% von A.w. bei nahezu gleichbleibender K-Exkretion hingewiesen (s. Abb. 20).

Bei Vergleich der Steigerungen von $\dot{V}_U$ (in Relation zum A.w.) zeigt sich in allen 3 Versuchen ein deutlich stärkerer Diureseanstieg nach intragastraler und intraportaler als nach intracavaler Infusion. In der Tab. 9 wird dies durch die Werte D_1 bzw. D_2 und D verdeutlicht.

Tab. 9 Vergleich der Diureseanstiege D_1 und D_2

Versuch	Mageninfusion $\bar{V}_U$	$\dot{V}_{Umax}$	$\frac{\dot{V}_{Umax}}{\bar{V}_U} = D_1$	Vena-cava-Infusion $\bar{V}_U$	$\dot{V}_{Umax}$	$\frac{\dot{V}_{Umax}}{\bar{V}_U} = D_2$	$\frac{D_1}{D_2} = D$
10	4,65	136	29,2	9,2	82	8,9	3,28
12	2,5	84	33,6	10,8	112	10,4	3,23
	Vena-portae Inf.					Vena-cava-Infusion	
13	1,6	34	21,3	25	77	3,08	6,92

Ein Befund verdient noch Beachtung, der sich bereits in der Gruppe A zeigte: die Steigerung von $\dot{V}_U$ während der Mageninfusion erreicht das 29- bis 34-fache von A.w., die der Vena-portae-Infusion bei kleinerer Ausgangsdiurese nur das 21-fache.

Urinosmolalität

Die Kurve der Urinosmolalität verläuft gegensinnig zu der Kurve von $\dot{V}_U$ (s. Abb. 18 und Tab 12-14).

Osmolale Clearance

In der Tab. 10 sind die Werte der osmolalen Clearance aufgeführt.

Tab. 10 Osmolale Clearance (ml/10 min)		A.w.	60'	N.p.	$\dot{V}_{Umax}$	$\frac{N.p.}{A.w.}$
Versuch 10	a intragastr. Inf.	15,6	30,7	34,4	22,4	2,2
	b intracav. Inf.	22,7	37,1	29,1	36,4	1,3
Versuch 12	a intragastr. Inf.	4,9	15,9	16,3	15,9	3,3
	b intracav. Inf.	17,6	26,7	19,3	26,7	1,1
Versuch 13	a intraport. Inf.	3,4	13,7	13,5	11,4	3,9
	b intracav. Inf.	32,0	67,2	39,3	67,2	1,2

60' - Wert der osmolalen Clearance 60 min nach Infusionsbeginn.

Die osmotische Clearance nimmt bei intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion zu; der Anstieg der osmolalen Clearance bei intragastraler und intraportaler Infusion ist um den Faktor 1,7 - 3,2 grösser (Verhältnis N.p. zu A.w.) als bei intracavaler Infusion.

Elektrolytexkretion

Bei der intragastralen sowie intraportalen Infusion liegen die Werte von $E_{U_{Na}}$ und E_{U_K} bis 30 min nach Infusionsbeginn um A.w. (s. Abb. 19-21). Die Kurve von $E_{U_{Na}}$ liegt über der Kurve von E_{U_K}. In den nächsten 30 min der Infusionsperiode nimmt die Elektrolytexkretion zu, wobei $E_{U_{Na}}$ stärker ansteigt als die E_{U_K}.

Folgende Besonderheit von Versuch 12 a muss herausgestellt werden: in diesem Versuch steigt $E_{U_{Na}}$ sofort bei Infusionsbeginn auf 110%, nach 20 min auf 130% und nach 30 min bereits auf 200% von A.w., während E_{U_K} und $\dot{V}_U$ innerhalb dieser 30 min konstant bleiben.

Bei den intracavalen Infusionen liegen die Kurven von $E_{U_{Na}}$ ebenfalls über den Kurven von E_{U_K}, allerdings erreichen die Steigerungen der Elektrolytexkretion, mit Ausnahme von Versuch 10, nicht die Werte der intragastralen oder intraportalen Infusion.

Abb. 22 und 23 veranschaulichen das bereits Gesagte noch deutlicher: bei intragastraler und intraportaler Infusion werden über 30 min bis zu 360 ml 0,45% NaCl-Lösung im Körper des Versuchstieres retiniert, erst dann nimmt $\dot{V}_U$ zu und $E_{U_{Na}}$ erreicht in den nächsten 10 min einen maximalen Wert.

Bei intracavaler Infusion hingegen nehmen $E_{U_{Na}}$ und $\dot{V}_U$ über die Infusionszeit kontinuierlich zu, so dass die retinierte Flüssigkeitsmenge kleinere Werte erreicht als bei intragastraler und intraportaler Infusion.

Urin-pH-Wert

Der pH-Wert in Versuch 10, 12, 13 verschiebt sich mit Steigerung der Elektrolytexkretion bei intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion in den basischen Bereich. Bei der intragastralen Infusion in Versuch 12 verläuft die Kurve der pH-Werte anfangs nicht parallel mit steigendem $E_{U_{Na}}$, sondern verspätet. (s. Abb. 19 - 21).

Creatinin-Clearance

Für die Betrachtung der Creatinin-Clearance sollen Versuch 10 und 13 gemeinsam und Versuch 12 gesondert betrachtet werden. Während intragastraler bzw. intraportaler Infusion liegen die Werte von $C_{Cr\ end}$ in Versuch 10, 13 für 30 bis 40 min in Höhe von A.w.. In beiden Versuchen erreicht $E_{U_{Na}}$ 10 min vor maximaler $C_{Cr\ end}$ einen maximalen Wert; daher ist maximales $C_{Cr\ end}$ wieder durch reduziertes $E_{U_{Na}}$ gekennzeichnet. Die Kurve von $C_{Cr\ end}$ erreicht gegen Ende der Infusion in Versuch 12 und 13 wieder A.w. (s. Abb. 19- 21).

Versuch 12 zeigt gleich zu Beginn der intragastralen Infusion mit steigender $E_{U_{Na}}$ auch eine erhöhte $C_{Cr\ end}$,

so dass beide maximalen Werte zeitlich zusammenfallen. Bei dem 2. Gipfelwert von $E_{U_{Na}}$ in der Nachperiode, der grösser als der erste ist, erreicht $C_{Cr\ end}$ Werte unter A.w..

Für die intracavale Infusion lässt sich bezüglich $E_{U_{Na}}$ und $C_{Cr\ end}$ keine derartige Beziehung diskutieren.
Bei intragastraler und intraportaler Infusion tritt $\dot{V}_{Umax}$ 10 - 20 min nach dem Gipfelwert von $C_{Cr\ end}$ auf. Die folgende Tab. 11 verdeutlicht, dass sich $\dot{V}_U$ unabhängig von $C_{Cr\ end}$ ändert.

Tab. 11 Vergleich von $C_{Cr\ end}$ und $\dot{V}_U$

	Mageninfusion		Vena-cava-Infusion
Versuch	$C_{Cr\ end}$/10 min	$\dot{V}_U$ ml/10 min	
10	1180	4,5 +	keine eindeutige Aussage
	2040	136,0 ++	zu machen
12	2760	3,0 +	hohe Creatininclearance-
	2340	84,0 ++	werte bei grossem $\dot{V}_U$
	Vena portae Inf.		
13	1340	1,5 +	keine eindeutige Aussage
	485	34,0 ++	zu machen

\+ Wert 10 min nach Infusionsbeginn
++ Werte für $\dot{V}_{U\ max}$

Serumosmolalität

Der Verlauf von S_{osm} bei intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion lässt keine richtungsgebundenen Veränderungen erkennen, die Änderungen liegen teilweise im Fehlerbereich der Methode (1-2%) (s. Abb. 24).

Serumelektrolyte

Während S_K einen konstanten Wert aufweist, verläuft die Kurve von S_{Na} entsprechend einem Na-Verlust des Körpers.
Bei intragastraler und intraportaler Infusion von 0,45% NaCl-Lösung nimmt die Na-Konzentration im Serum entsprechend der Zunahme von $E_{U_{Na}}$ ab. $E_{U_{Na}}$ nimmt 25 min nach Infusionsbeginn zu, S_{Na} nimmt nach 35 min stärker als zu Beginn der Infusion ab.

Bei der intracavalen Infusion nimmt S_{Na} während der ersten 20 min bei Anstieg von $E_{U_{Na}}$ zu und in den nächsten 40 min bei gleichbleibender $E_{U_{Na}}$ ab.

Abb. 24 bringt einen Vergleich der Kurvenverläufe von $E_{U_{Na}}$, $\dot{V}_U$ und S_{osm}.

Abb. 18. Versuch 10: Urinausscheidung/10 min ($\dot{V}_U$) in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen am gleichen Tier. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum. ⊣—⊣ Urin-pH-Wert (U_{pH}); △—△ endogene Creatininclearance ($C_{Cr\ end}$); ○—○ Serumosmolalität (S_{osm}); ×—× Serumnatriumconcentration (S_{Na}); •—• Serumkaliumconcentration (S_K). Übrige Zeichenerklärungen siehe Abb. 15; Einzelheiten im Text.

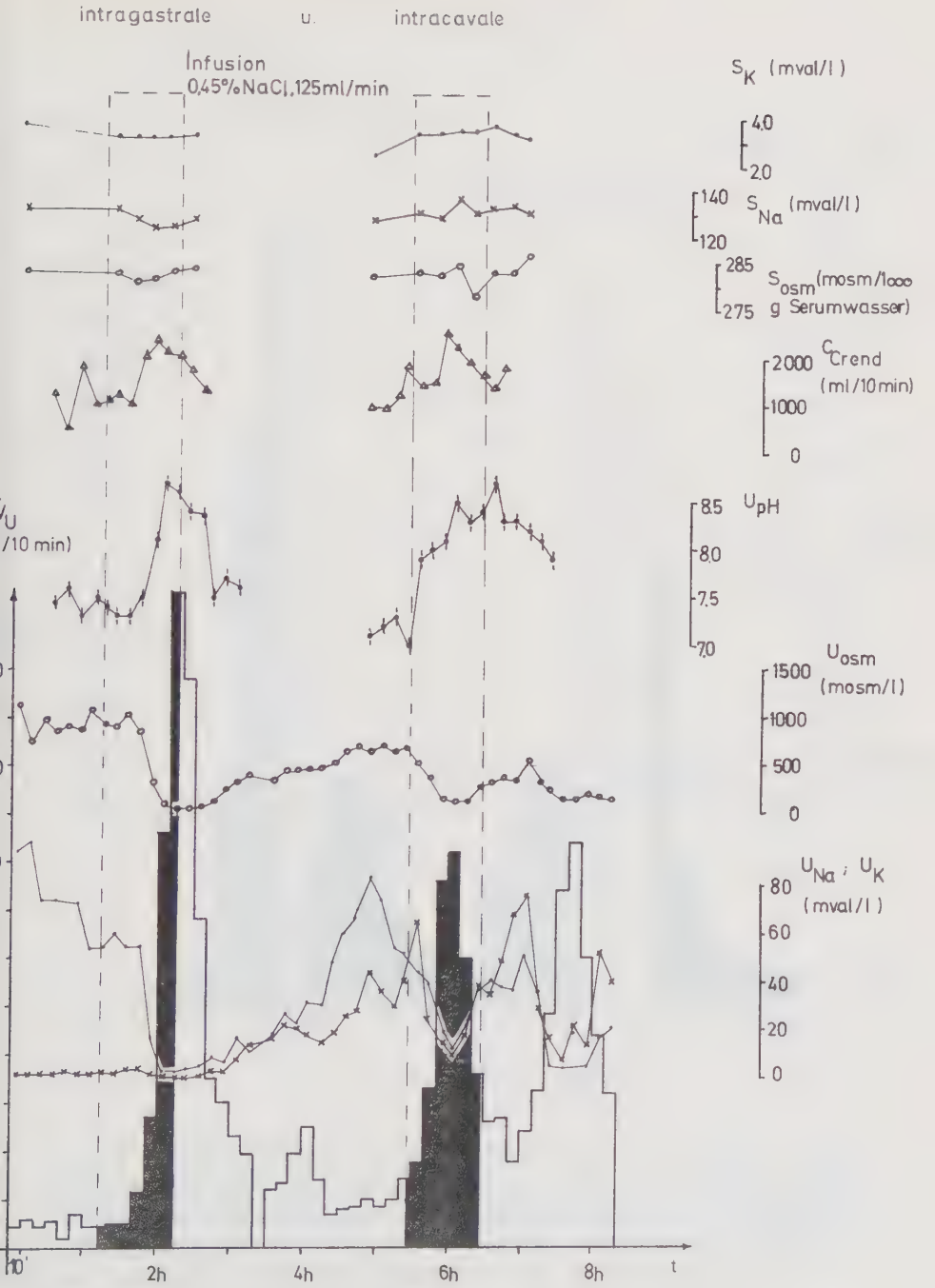

intragastrale u. intracavale
Infusion
0,45%NaCl, 125ml/min
S_K (mval/l)
4.0
2.0
140
120
S_{Na} (mval/l)
285
275
S_{osm} (mosm/1000 g Serumwasser)
C_{Crend} (ml/10min)
2000
1000
0
/U
/10 min)
8.5
8.0
7.5
7.0
U_{pH}
1500
1000
500
0
U_{osm} (mosm/l)
80
60
40
20
0
U_{Na} ; U_K (mval/l)
10'
2h
4h
6h
8h
t

Abb. 18

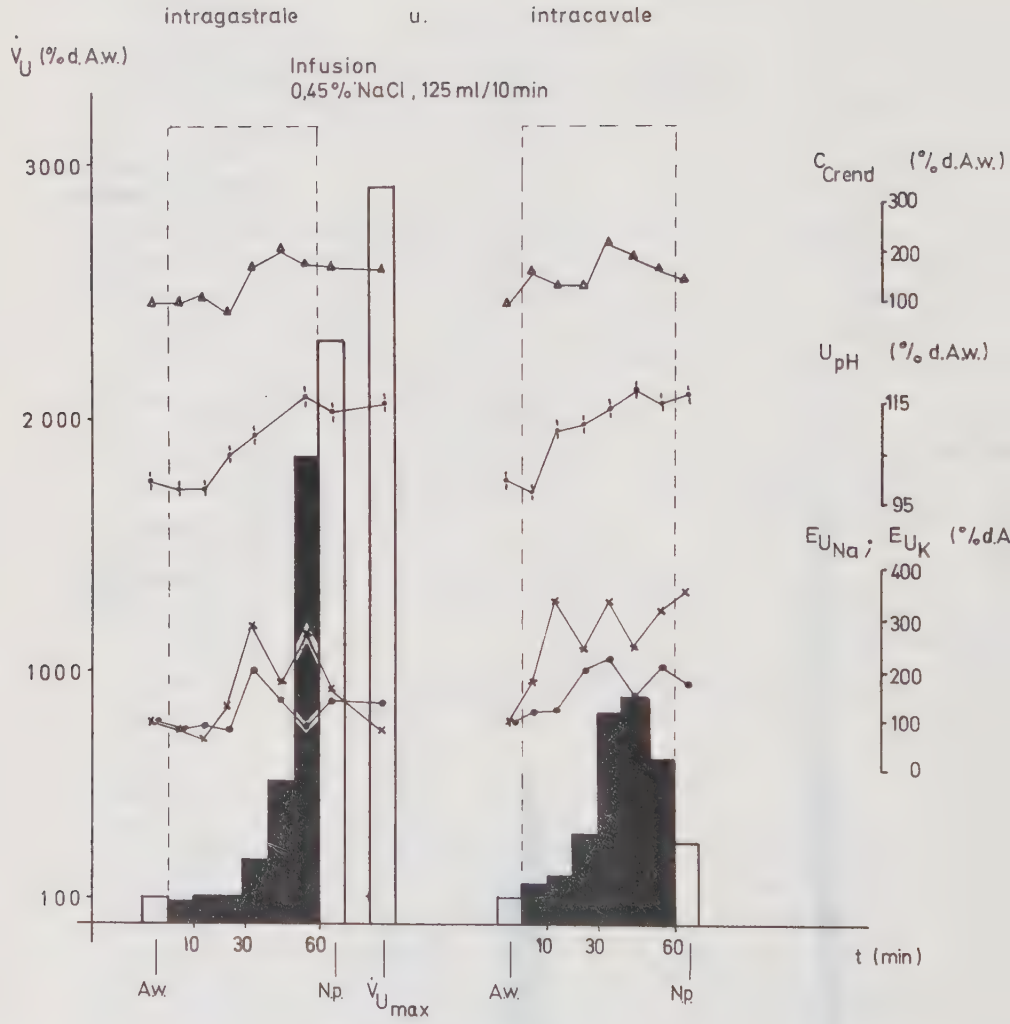


Abb.19. Versuch 10: Urinausscheidung ($\dot{V}_U$), Elektrolytexcretion ×—× ($E_{U_{Na}}$) und •—• (E_{U_K}), Urin pH-Wert ⊣—⊣ (U_{pH}) und endogene Creatininclearance △—△ ($C_{Cr\,end}$) in Prozent der Ausgangswerte (A.w.), die als 100 % angenommen werden. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusionszeitraum. A.w.; N.p.; $\dot{V}_{U\,max}$ sind im Verzeichnis der Abkürzungen erklärt. $\dot{V}_{U\,max}$ wird erst nach der Infusion erreicht, daher nochmals herausgesetzt. Einzelheiten im Text.

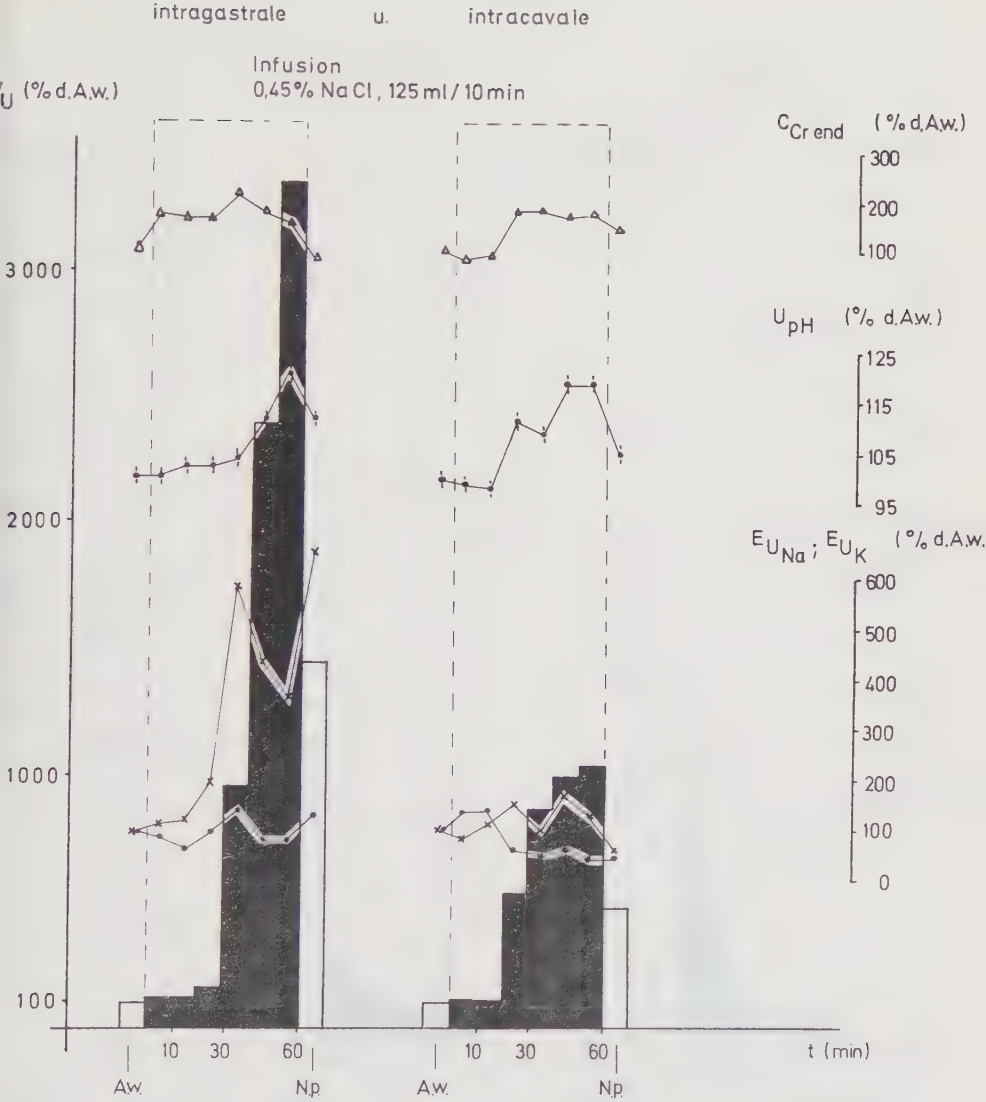


Abb.20. Versuch 12: Darstellung aller Parameter in Prozent der Ausgangswerte(A.w.); Übrige Zeichenerklärung siehe Abb.19,Einzelheiten im Text.

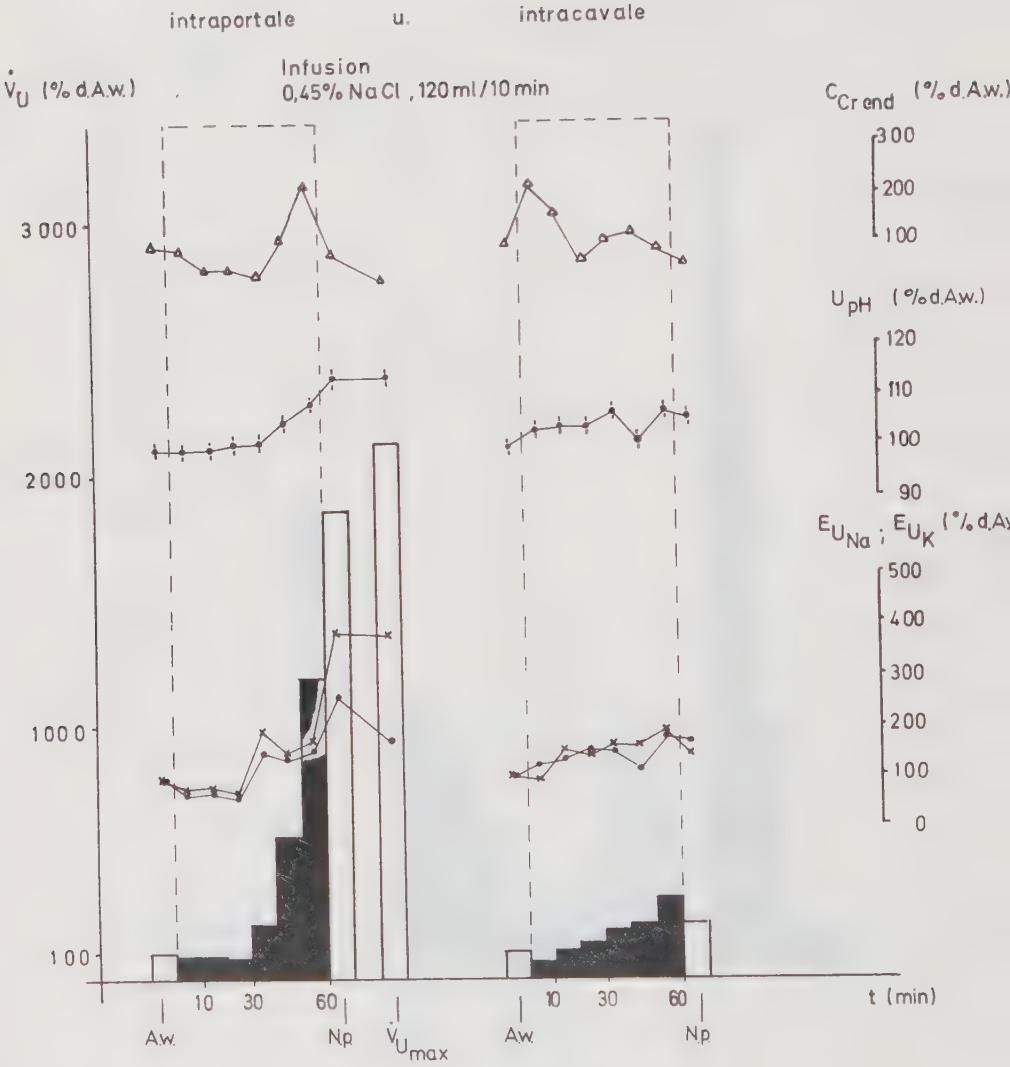


Abb.21. Versuch 13: Darstellung aller Parameter in Prozent der Ausgangswerte(A.w.); Übrige Zeichenerklärung siehe Abb.19,Einzelheiten im Text.

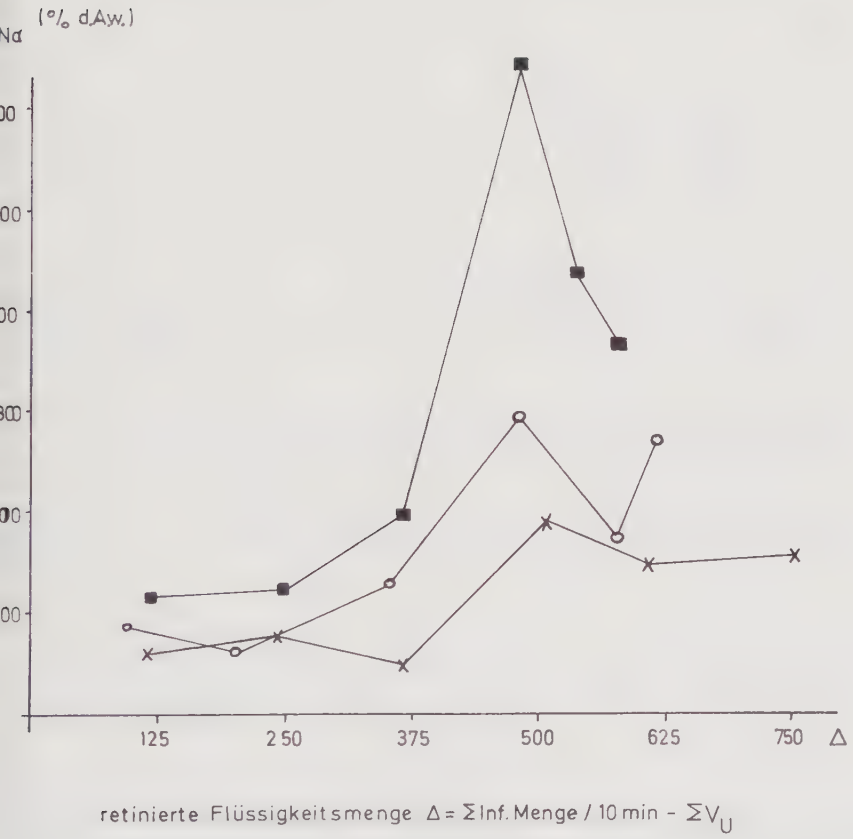


Abb.22: Beziehung zwischen retinierter Flüssigkeitsmenge und Natriumausscheidung in Prozent des Ausgangswertes($E_{U_{Na}}$); Abszisse: retinierte Flüssigkeitsmenge Δ ergibt sich aus infundierter Flüssigkeitsmenge abzüglich der Summe von $\dot{V}_U$. o—o Versuch 10 (intragastrale Infusion); ■—■ Versuch 12 (intragastrale Infusion); ×—× Versuch 13 (intraportale Infusion). Auffällig ist hier, daß nach Retention von 360 ml 0,45% NaCl-Lsg. die Natriumausscheidung($E_{U_{Na}}$) in allen Versuchen steigt.

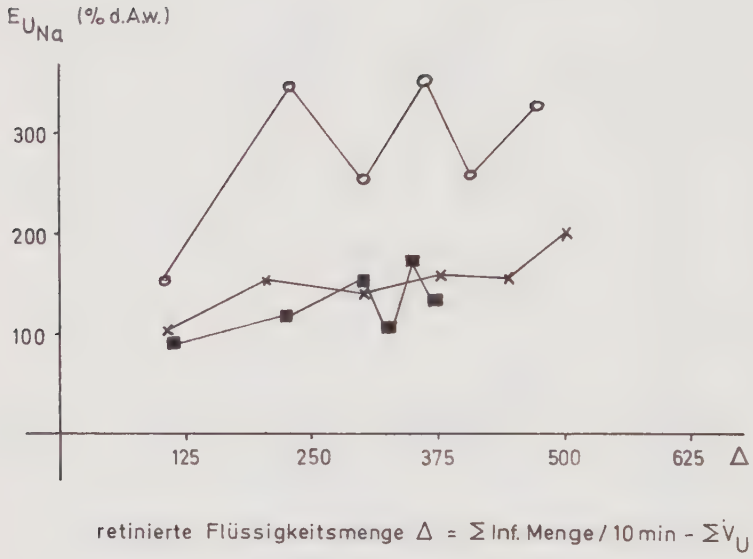
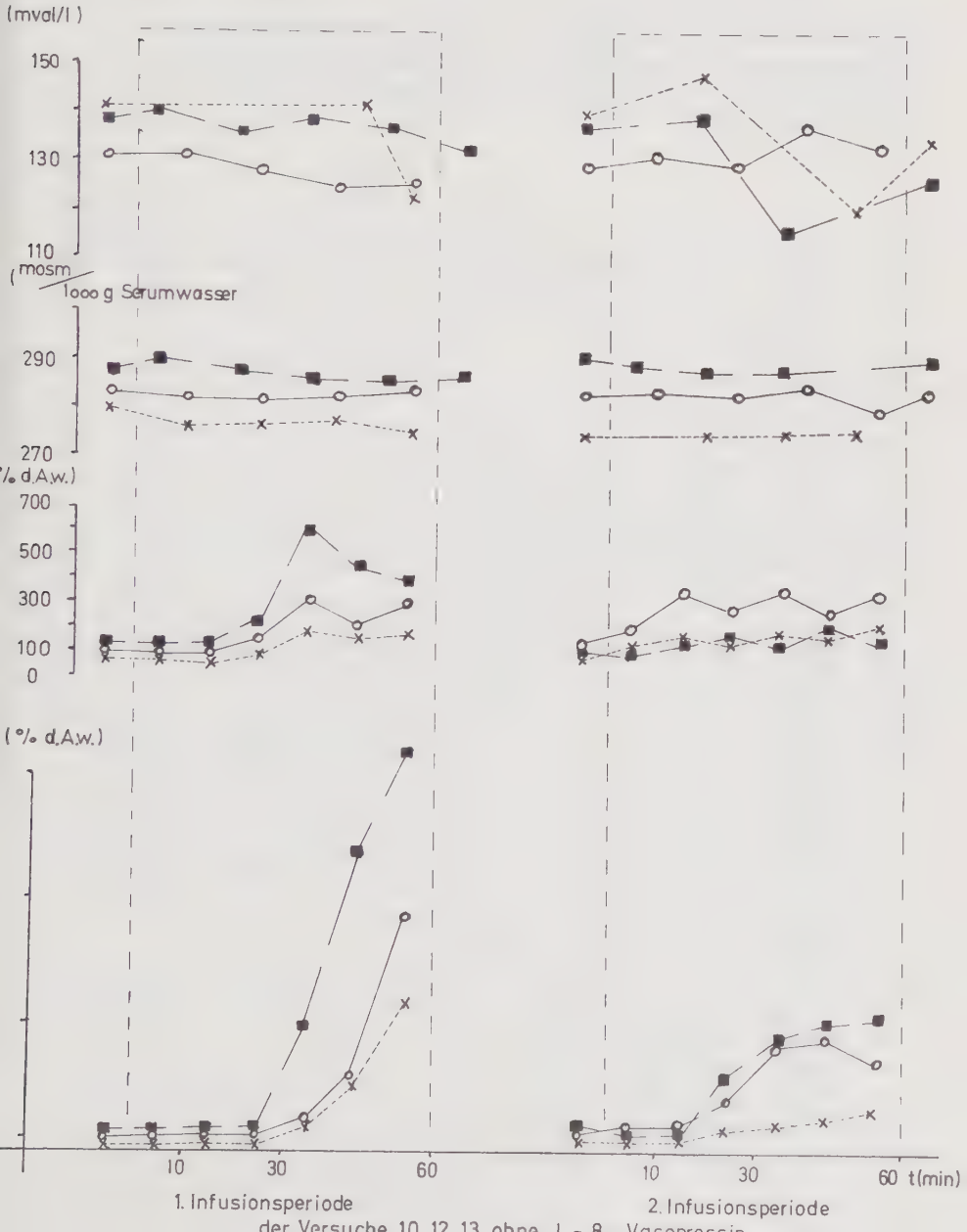


Abb.23: Beziehung zwischen retinierter Flüssigkeitsmenge und Natrium-
ausscheidung.Erklärungen siehe Abb.22; o—o Versuch 10; ■—■ Versuch 12
×—× Versuch 13(intracavale Infusionen).$E_{U_{Na}}$ und $\dot{V}_U$ nehmen über die
Infusionszeit zu,so daß die retinierte Flüssigkeitsmenge klein bleibt

Abb.24: Beziehung zwischen Urinzeitvolumen($\dot{V}_U$ in % d.A.w.),Natriumexcretion($E_{U_{Na}}$),Serumosmolalität(S_{osm})und Serumnatriumconcentration (S_{Na})bei den Versuchen 10,12 und 13. 1.Infusion: o—o Versuch 10(intragastral); ■—■ Versuch 12(intragastral) ×—× Versuch 13(intraportal); 2.Infusion: Versuch 10,12,13, intracaval.Erklärung im Text.



Tab. 12 , Versuch 1o . Zahlenwerte von zwei aufeinanderfolgenden Infusionsversuchen am gleichen Tier. Siehe auch Abb. 18
U_{Cr} = Urincreatininconcentration; U_{pH} = Urin- pH -Wert; S_{osm} = Serumosmolalität; S_{Na} = Serumnatriumconcentration; S_K = Serumkaliumconcentration; $S_{Cr\ end}$ = Serumcreatininconcentration; Hct = Hämatocrit; G = intragastrale Infusion; C = intracavale Infusion. Weitere Erklärungen s. Tab. 7 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	
1o	4,6	112o	2,o	94,o							
2o	6,1	744	2,o	98,o			283,5	131,5	3,7	-	
3o	4,7	982	2,o	74,o							
4o	5,5	86o	2,o	74,o	18o	7,4					
5o	2,3	9o6	3,o	-	2oo	7,6					
1 h	7,2	88o	2,o	73,o	2oo	7,3					
1o	4,4	1o77	2,o	54,o	19o	7,5					
2o	4,5	912	3,o	55,o	21o	7,4	282,5+	131,5+	3,3+	o,8+	
3o	5,o	89o	2,o	6o,o	2o5	7,3					
4o	5,o	1o2o	4,o	55,o	2o5	7,3	281,o	128,o	3,2	1,o	
5o	11,5	862	4,o	55,o	18o	7,5	281,5+	124,o+	3,2+	o,9+	G
2 h	27,o	31o	1,o	17,o	8o	8,1					
1o	86,o	1oo	o,5	3,4	2o	-	283,o	125,5	3,3	0,8	
2o	136,o	46	o,1	3,1	15	8,7	283,3	128,o	3,3	o,9	
3o	118,o	6o	o,1	3,9	15	8,6					
4o	68,o	88	o,5	5,1	2o	8,4					
5o	35,o	123	2,5	8,5	3o	8,4					
3 h	3o,o	242	3,o	6,5	5o	7,5	287,o	134,o	2,6	-	
1o	23,o	332	8,o	16,5	55	7,7					
2o	19,5	4oo	14,o	1o,8	6o	7,6					
3o	o,o	-	-	-							
4o	12,5	36o	17,o	18,o			284,5	129,5	2,6	1,o	
5o	13,5	45o	22,o	27,o							
4 h	19,5	452	2o,5	23,o							
1o	25,o	458	18,o	32,o							
2o	14,o	482	14,5	3o,o							
3o	7,o	526	19,o	48,o							

Forts. Tab. 12 , Versuch 1o

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]
4o	8,o	662	26,o	6o,o						
5o	8,5	7o4	28,o	67,o			282,o	128,o	2,6	-
5 h	1o,o	646	43,5	83,o	11o	7,1				
1o	8,5	698	36,5	74,o	12o	7,2				
2o	1o,o	663	3o,o	54,o	135	7,3				
3o	14,5	678	41,o	52,o	13o	7,o	283,o$^+$	131,o$^+$	3,4$^+$	-
4o	17,5	512	65,o	44,o	9o	7,9				
5o	33,o	374	25,o	39,o	5o	8,o	282,5	129,o	3,4	1,2
6 h	76,o	154	15,o	19,o	4o	8,2	284,5	137,5	3,5	-
1o	82,o	124	1o,o	11,7	3o	8,5				
2o	6o,o	119	18,o	22,o	35	8,3	278,o	131,o	3,5	
3o	36,o	288	39,o	36,5	4o	8,4	283,o$^+$	132,o$^+$	3,7$^+$	1,2
4o	26,o	314	35,o	41,o	6o	8,7	283,o$^+$	133,5$^+$	3,4$^+$	1,2$^+$
5o	26,5	3[illegible]	48,o	38,o	75	8,3	286,5$^+$	131,o$^+$	3,2$^+$	1,1$^+$
7 h	17,5	348	68,o	37,o	8o	8,3				
1o	24,o	53o	76,o	51,o	7o	8,2				
2o	33,o	31o	28,5	36,o	6o	8,1				
3o	48,5	239	17,o	5,4	5o	7,9				
4o	74,o	14o	7,5	4,2	3o					
5o	84,o	14o	22,o	19,5						
8 h	6o,o	19o	14,o	4,8						
1o	44,o	17o	51,5	16,5						
2o	32,o	154	4o,o	21,o						

Tab. 13 , Versuch 12 . Erklärungen s. Tab. 12 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	
1o	2,5	4oo	64,o	-							
2o	2,5	47o	72,o	32,o							
3o	2,5	55o	72,5	33,5		5,6					
4o	2,5	555	64,o	29,o	32o	5,6					
5o	2,5	59o	67,o	35,o	-	5,7	288,5	138,o	3,2	o,5	
1 h	2,5	-	-	-	-	5,7	29o,o$^+$	14o,o$^+$	3,2$^+$	o,5$^+$	
1o	3,o	552	65,o	24,o	46o	5,8					
2o	3,o	512	68,o	17,4	42o	6,3	286,o	135,o	2,7	-	
3o	4,o	484	84,o	19,2	32o	6,8	285,5$^+$	138,5$^+$	3,2$^+$	o,9$^+$	
4o	24,o	25o	43,o	4,7	14o	6,8					G
5o	6o,o	9o	12,5	1,1	4o	6,6	284,5	135,5	3,2	o,9	
2 h	84,o	54	7,5	o,8	25	5,7	285,5$^+$	129,5$^+$	3,1$^+$	o,8$^+$	
1o	76,o	54	7,o	3,5	2o	5,5					
2o	26,o	92	3o,o	1,5	35		286,5	94,o	3,1	o,8	
3o	6,5	24o	58,5	3,5	-						
4o	6,5	388	1o8,o	6,8	15o						
5o	2,5	4oo	87,o	4,6							
3 h	18,o	26o	63,5	3,1							
1o	15,o	21o	47,o	2,2							
2o	9,o	235	46,o	3,6							
3o	4,5	31o	8o,o	3,7							
4o	5,5										
5o	13,o										
4 h	15,o										
1o	12,o										
2o	77,5										

Forts. Tab. 13 , Versuch 12

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]
3o	8,o									
4o	9,o									
5o	6,o									
5 h	17,o									
1o	8,5	523	219,o	34,o	12o	6,o				
2o	17,o	489	174,o	23,o	1oo	6,1				
3o	11,5	449	13o,o	19,5	8o	6,6				
4o	6,5	479	178,o	29,o	1oo	6,5				
5o	14,5	486	2o7,o	26,o	85	6,3	289,5	137,o	3,4	o,8
6 h	11,5	412	1o8,o	14,o	85	-	288,o$^+$	136,o$^+$	3,5$^+$	1,o$^+$
1o	12,o	416	12o,o	27,o	9o	6,3				
2o	11,5	454	162,o	3o,o	1oo	5,9	286,5	139,o	3,3	1,o
3o	58,o	14o	44,o	2,4	4o	7,2	286,5$^+$	115,5$^+$	3,3$^+$	1,o$^+$
4o	94,o	79	18,o	1,2	25	7,3				
5o	1o8,o	7o	27,o	1,4	2o	7,6				
7 h	112,o	68	19,o	o,8	2o	7,6	289,o$^+$	127,o$^+$	3,3$^+$	1,o$^+$
1o	96,o	77	1o,5	1,6	2o	7,5				
2o	42,o	98	18,5	2,3	35	6,7	289,o	133,5	3,3	1,o
3o	15,o	15o	29,5	2,6	5o	5,9				
4o	27,o	2o6	62,o	3,o						
5o	2o,o	22o	76,o	4,7						
8 h	26,5	214	62,o	2,6						
1o	19,5	224	45,o	2,4						
2o	25,5	2o3	6o,o	2,o						
3o	13,5	214	48,o	2,5						
4o	14,o	-	74,o	2,6						
5o	15,o	28o	54,o	4,5						

Tab. 14 , Versuch 13 . P = intraportale Infusion.
Weitere Erklärungen s. Tab. 12 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	Hct [%]	
1o	o,5	-	-	-							
2o	1,2	69o	58,o	27,o							
3o	1,o	714	52,5	-							
4o	1o,2	61o	25,o	3[illegible],o							
5o	4,1	67o	34,o	28,o							
1 h	o	-	-	-			28o+	141,o+	o,7+	21+	
1o	3,2	684	42,o	[illegible]2,4	4oo						
2o	2,o	8oo	54,o	23,o	38o	5,6					
3o	o,5	74o	-	-	-	5,6					
4o	[illegible],4	8oo	36,o	16,o	39o	5,6					
5o	1,5	78o	4o,o	15,5	38o	5,6	276+				
2 h	1,5	7o4	38,o	14,5	36o	5,6					
1o	1,2	78o	42,o	14,7	32o	5,7	277				
2o	3,5	78o	39,o	13,5	325	5,7	277+	141,5+	o,6+	2o+	P
3o	9,o	45o	12,o	5,3	25o	5,9					
4o	19,o	2oo	6,5	2,4	8o	6,1	274	122,o		19	
5o	[illegible]3,o	12o	6,5	3,1	2o	6,2					
3 h	34,o	94	8,o	1,5	1o	6,4	275	149,5		21	
1o	[illegible],o	162	14,o	3,1	1o	6,6					
2o	3o,o	134	16,o	[illegible],5	2o	7,1					
3o	19,o	265	3o,5	4,5		7,3	276	142,o	o,7		
4o	17,o	372	21,o	1o,9							
5o	15,o	43[illegible]	3[illegible],o	15,2							
4 h	12,o	46o	18,o	9,o							
1o	13,5	4oo	26,o	17,8							
2o	17,o	41o	31,o	16,o							
3o	23,o	28o	19,o	13,o							
4o	2o,o	3o4	27,5	15,2							
5o	29,o	264	52,5	12,2							
5 h	21,o	474	66,o	[illegible],5							

Forts. Tab. 14 , Versuch 13

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mos/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	U_{Cr} end [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g] Serumwasser	S_{Na} [mval/l]	S_{Cr} end [mg %]	Hct [%]
1o	12,o	315	26,o	14,o						
2o	28,o	374	28,o	11,5						
3o	19,o	364	2o,o	5,6						
4o	19,o	4oo	3o,o	11,2						
5o	22,o	23o	67,o	9,o	2o	7,2				
6 h	25,o	312	68,o	6,7	2o	6,8				
1o	25,o	336	67,o	1o,8	2o	7,3	276+	13o+	o,7+	21+
2o	24,o	41o	6o,o	6,7	2o	7,1				
3o	16,o	44o	92,o	15,8	6o	7,3	273	146	o,7	19
4o	28,o	376	87,o	1o,o	25	7,4	273+	148+	o,7+	22+
5o	34,o	3oo	66,o	9,3	1o	7,4				
7 h	46,o	31o	57,o	7,o	1o	7,6	273			
1o	53,o	21o	5o,o	4,5	1o	7,2	275+	12o+	o,7+	19+
2o	77,o	24o	4o,o	4,9	5	7,6				
3o	67,o	2oo	42,o	5,7	5	7,8				
4o	4o,o	24o	4o,o	6,8	5	7,2	278	128	o,7	19
5o	54,o	16o	52,o	7,o	5	7,5				
8 h	47,o	148	36,o	1o,5	5	7,3				
1o	46,o	292	78,o	9,6						
2o	59,o	41o	85,5	1o,o						
3o	33,o	344	1o2,o	11,2						
4o	2o,o	39o	113,5	11,4						
5o	27,o	284	118,o	11,4						
9 h	36,o	294	112,o	11,4						
1o	3o,o	4oo	92,o	11,1						

II. Versuche

3. Gruppe C

Im Folgenden wird über die Versuche 14, 15 und 16 berichtet, in denen die Tiere durch intramuskuläre Gaben von 9a-Fluorhydrocortison vorbehandelt wurden, und die intraportalen, intracavalen und intracardialen Infusionen der 0,45% NaCl-Lösung unter Zusatz von L-8-Vasopressin erfolgten. (s.Abb. 25 - 31 und Tab. 15 - 18).

Urinzeitvolumen

Die Injektion von 9a-Fluorhydrocortison führt über 50 min zu einer Abnahme von $\dot{V}_U$ (s. Abb. 29). In den darauffolgenden 60 min erreicht bzw. überschreitet $\dot{V}_U$ den 2 h vorher zu Beginn des Versuchs bestimmten Wert.

Bei intraportaler Infusion (Versuch 14, 16) fällt im Gegensatz zur intracardialen Infusion (Versuch 15) auf, dass $\dot{V}_U$ während der ersten 10 min der Infusion deutlich unter dem Ausgangswert A.w. liegt: dies dürfte auf den sofortigen Wirkungseintritt von L-8-Vasopressin zurückzuführen sein. Nach der ersten, 10 min dauernden Infusionsperiode beginnt $\dot{V}_U$ zu steigen.

Bei der intracardialen Infusion (Versuch 15) steigt $\dot{V}_U$ rascher, die initiale Antidiurese fehlt, und es wird mit 40 ml/10 min ein höheres $\dot{V}_{Umax}$ erreicht als bei intraportaler Infusion (s. Tab. 16 - 18). $\dot{V}_{Umax}$ wird in Versuch 15 bereits nach 25 min erreicht, während es in den Versuchen 14 und 16 erst nach 45 bzw. 55 min zur Maximaldiurese kommt (s. Abb. 29).

Nach der intraportalen und intracardialen Infusionsperiode fällt $\dot{V}_U$ zunächst ab, um dann nach 40 bis 60 min erneut bis zu einem weiteren Gipfelwert anzusteigen. Der in den Versuchen 10, 12 und 13 geschilderte zweiphasige Kurvenverlauf von $\dot{V}_U$ kommt in den Versuchen mit 9a-Fluorhydrocortison-Vorbehandlung und Vasopressin-Gabe deutlicher zum Ausdruck (s. Abb. 31 und Tab. 16 mit 18).

Bei der Infusion in die Vena cava ist im Vergleich zur intracardialen und intraportalen Infusion keine so eindeutige Anti-

diurese während der ersten 10 min der Infusion und kein eindeutiges $\dot{V}_{Umax}$ festzustellen. Grundsätzlich zeigt sich aber das gleiche Verhalten von $\dot{V}_U$ (s. Abb. 29). Auch die intracavale Infusion führt zu einer zweigipfeligen Kurve von $\dot{V}_U$ mit dem Auftreten eines zweiten Diuresegipfels 65 - 110 min nach Beendigung der Infusion.

Der zweite Anstieg der Diurese nach intraportaler, intracardialer und intracavaler Infusion ist mit einer Ausnahme (Versuch 15: zweite Infusionsperiode - intracavale Infusion) grösser als der erste (s. Abb. 31).

Urinosmolalität

Vor Beginn der Infusion sinkt U_{osm} in den Versuchen 14 und 16 nach Gabe von 9a-Fluorhydrocortison ab (s. Abb. 25).

In Versuch 15 nimmt U_{osm} anfangs zu und liegt vor Infusionsbeginn ebenfalls unter dem ersten Messwert des Versuchs (Tab. 17).

Während der intraportalen und intracardialen Infusion kommt es bei geringer Zunahme von $\dot{V}_U$ zu einem deutlichen Anstieg von U_{osm}. In Versuch 14 wird nach 25 min, in Versuch 15 nach 35 min, und in Versuch 16 nach 45 min ein Maximum erreicht.

Bei intracavaler Infusion erreicht U_{osm}, trotz grösserem $\dot{V}_U$, Werte, die mit denen der intraportalen und intracardialen Infusion vergleichbar sind.

Sowohl nach Absetzen der intraportalen und intracardialen als auch der intracavalen Infusion verlaufen die Kurven von U_{osm} und $\dot{V}_U$ gegensinnig (s. Abb. 25 und Tab. 16 - 18).

Osmolale Clearance

In der folgenden Tabelle sind die Werte für die osmolale Clearance aufgeführt.

Tab. 15	Osmolale Clearance (ml/10 min)	A.w.	60'	N.p.	$\dot{V}_{Umax}$
Versuch 14	intraport.Inf.	7,9	29,3	30,6	29,3
	intracav. Inf.	8,5	130,0	41,4	130,0
Versuch 15	intracard.Inf.	9,2	35,2	9,0	74,6
	intracav. Inf.	25,0	70,2	13,6	96,6
Versuch 16	intraport.Inf.	13,9	58,3	27,0	60,6
	intracav. Inf.	11,9	97,0	49,6	68,0

Die osmotische Clearance nimmt bei intraportaler, intracardialer und intracavaler Infusion zu; bei vergleichbaren Ausgangswerten von C_{osm} bei den Infusionspaaren der Versuche 14 und 16 liegt C_{osm} der intracavalen Infusion über der der intraportalen.

Elektrolytexkretion

Nach der Injektion von 9a-Fluorhydrocortison nimmt U_{Na} bis auf Werte von 0 bis kurz vor Infusionsbeginn ab, U_K hingegen liegt über dem ersten Messwert der Versuche (s.Abb. 25 und Tab. 16 - 18).

Mit Beginn der intraportalen und intracardialen Infusion von 0,45% NaCl-Lösung und L-8-Vasopressin nimmt U_{Na} sehr stark zu, während $\dot{V}_U$ nur geringfügig ansteigt. Nach Absetzen der Infusion verläuft der Abfall von U_{Na} ähnlich steil wie der Anstieg bis auf Werte, die mit der Vorperiode vergleichbar sind; $\dot{V}_U$ erreicht hier jedoch im Gegensatz zur Vorperiode ein grösseres, zweites Maximum.

Bei intracavaler Infusion nimmt U_{Na} wieder grössere Werte an und zeigt im weiteren Verlauf ein ähnliches Verhalten wie bei

der intraportalen und intracardialen Infusion, wenn auch die Steigerung in Prozent von A.w. nicht die Werte der intracardialen oder intraportalen Infusion erreicht (s.Abb. 26 - 28).

E_{Na} ist während der intracavalen Infusion grösser als während der intracardialen und intraportalen (s. Abb. 30), es erreicht in Versuch 15 bei intracavaler Infusion mit 9,4 mval/10 min nahezu den Mittelwert der pro 10 min infundierten Na-Menge von 9,65 mval.

Die Kurven von E_{U_K} weisen in allen Versuchen bei intraportaler, intracardialer und intracavaler Infusion einen $E_{U_{Na}}$ parallelen Verlauf mit niedrigeren Werten auf. (s. Abb. 26 - 28).

Urin-pH-Wert

Die pH-Werte (s. Abb. 26 - 28) zeigen 20 bis 25 min nach intraportaler Infusion eine Verschiebung in den sauren Bereich. Nur bei intracardialer Infusion steigen die Werte nochmals an, fallen aber gegen Ende der Infusion ebenfalls in den sauren Bereich.

Bei intracavaler Infusion verschieben sich die pH-Werte in den neutralen bis schwach basischen Bereich.

Creatinin-Clearance

Die grösste Steigerung von $C_{Cr\ end}$ in % des A.w. liegt 20 min (Versuch 14) und 30 min (Versuch 16) vor dem grössten Wert von $E_{U_{Na}}$.

Die Creatininclearance bei intracavaler Infusion lässt keine eindeutige Aussage zu.

Serumosmolalität und Serum-Na-Konzentration

Keine sichere Beziehung lässt sich von $E_{U_{Na}}$ zu S_{osm} und S_{Na} aufzeigen. Bei Versuch 14, 15 und 16 ergibt sich während der ersten Infusionsperiode eine geringgradige Senkung von S_{osm} 30 bis 40 min nach Beginn der intraportalen und intracardialen Infusion (s. Abb. 30); über die Wirkung der intracavalen Infusion lässt

sich keine Aussage treffen.

Hämatokrit

Das Verhalten des Hämatokrit in Versuch 16 ist mit einer Speicherfunktion der Leber vereinbar, die infundierte Flüssigkeit retiniert.

Abb. 25. Versuch 16:Urinausscheidung/10 min ($\dot{V}_U$) in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen, nach Injektion (I) von 4 mg 9a-Fluorhydrocortison i.m. Die dunklen Säulen kennzeichnen die Infusionen mit 0,45% NaCl-Lösung und 40 mU L-8-Vasopressin 125 ml/10 min. ▫—▫ Hämatocrit des venösen Blutes; P ▫----▫ P Hämatocrit des Pfortaderblutes (Hct). Übrige Zeichenerklärungen siehe Abb. 18; Einzelheiten im Text.

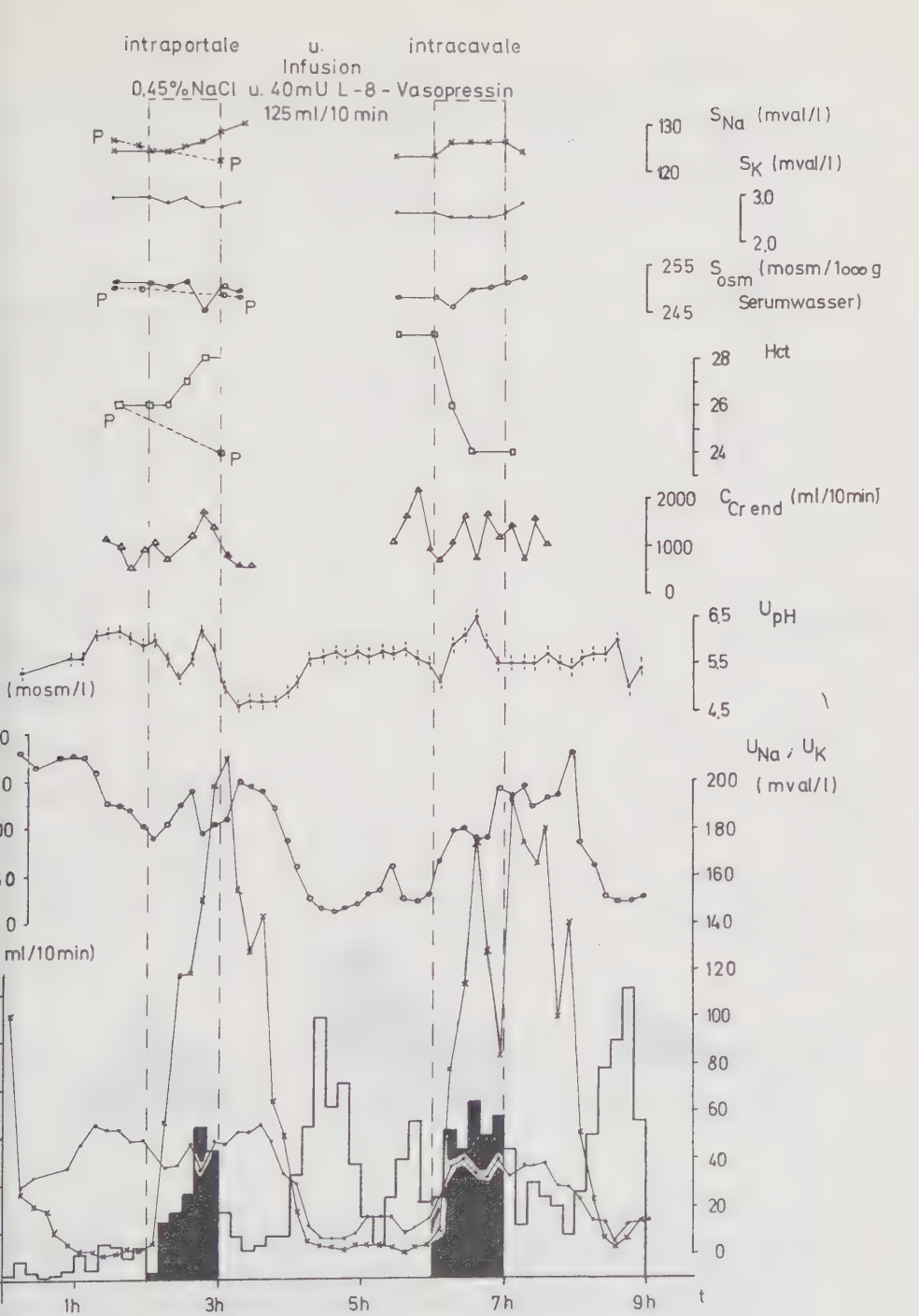

intraportale
u.
Infusion
0,45%NaCl u. 40mU L-8-Vasopressin
125ml/10 min
intracavale
P
P
P
P
P
P
130
120
S_{Na} (mval/l)
S_K (mval/l)
3,0
2,0
255
245
S_{osm} (mosm/1000 g Serumwasser)
28
26
24
Hct
2000
1000
0
$C_{Cr\,end}$ (ml/10min)
6,5
5,5
4,5
U_{pH}
(mosm/l)
U_{Na} ; U_K
(mval/l)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ml/10min)
1h
3h
5h
7h
9h
t

Abb. 25

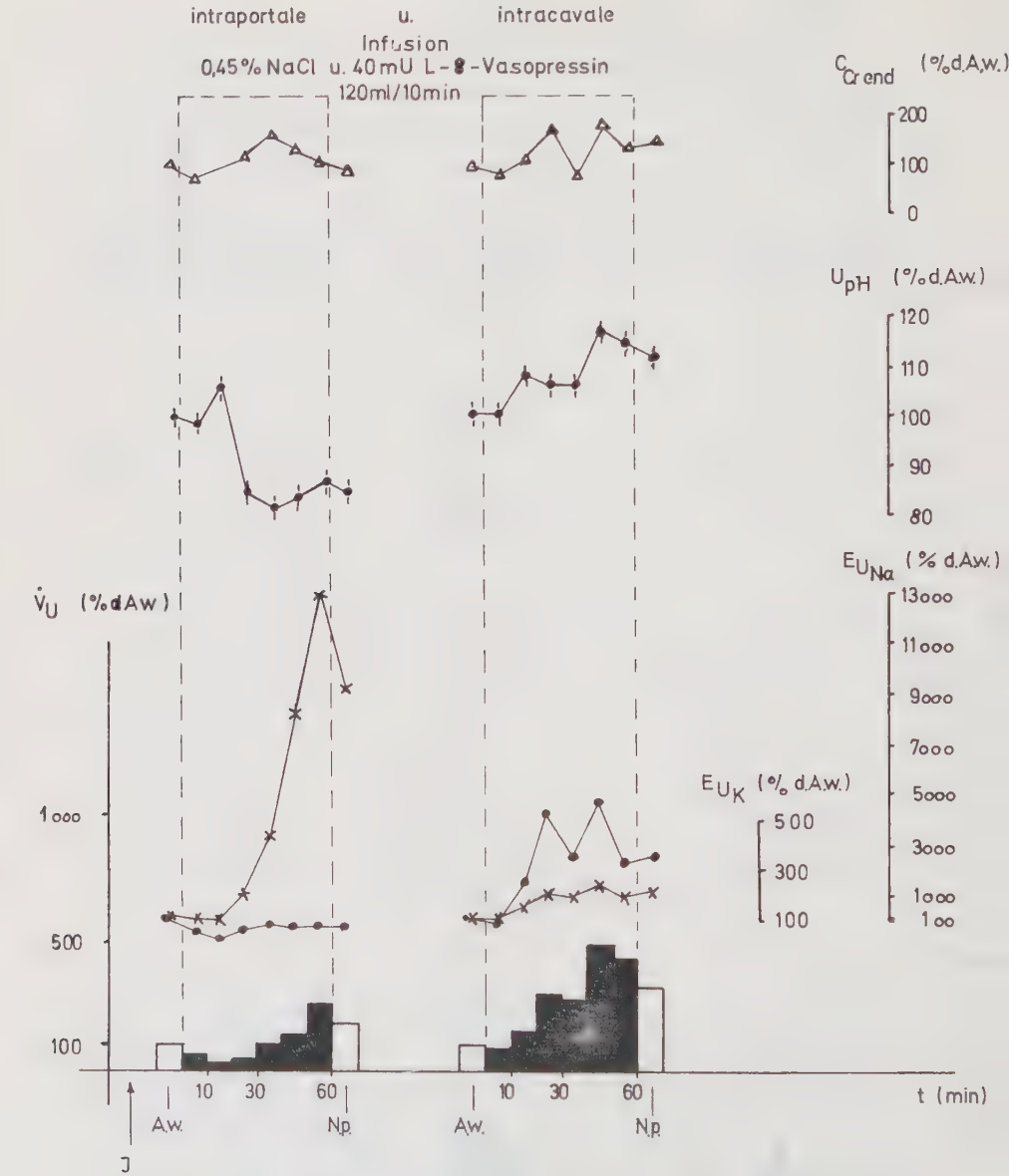


Abb.26. Versuch 14: Urinausscheidung($\dot{V}_U$), Elektrolytexcretion ×—× ($E_{U_{Na}}$) und •—• (E_{U_K}), Urin pH - Wert ┤—├ (U_{p_H}) und endogene Creatinin-clearance Δ-Δ ($C_{Cr\,end}$) in Prozent der Ausgangswerte(A.w.), die als 100 % angenommen werden. Die dunklen Säulen kennzeichnen den Infusi zeitraum. A.w.; N.p. sind im Verzeichnis der Abkürzungen erklärt. I tion von 4 mg 9α - Fluorhydrocortison 120 min vor Infusionsbeginn(

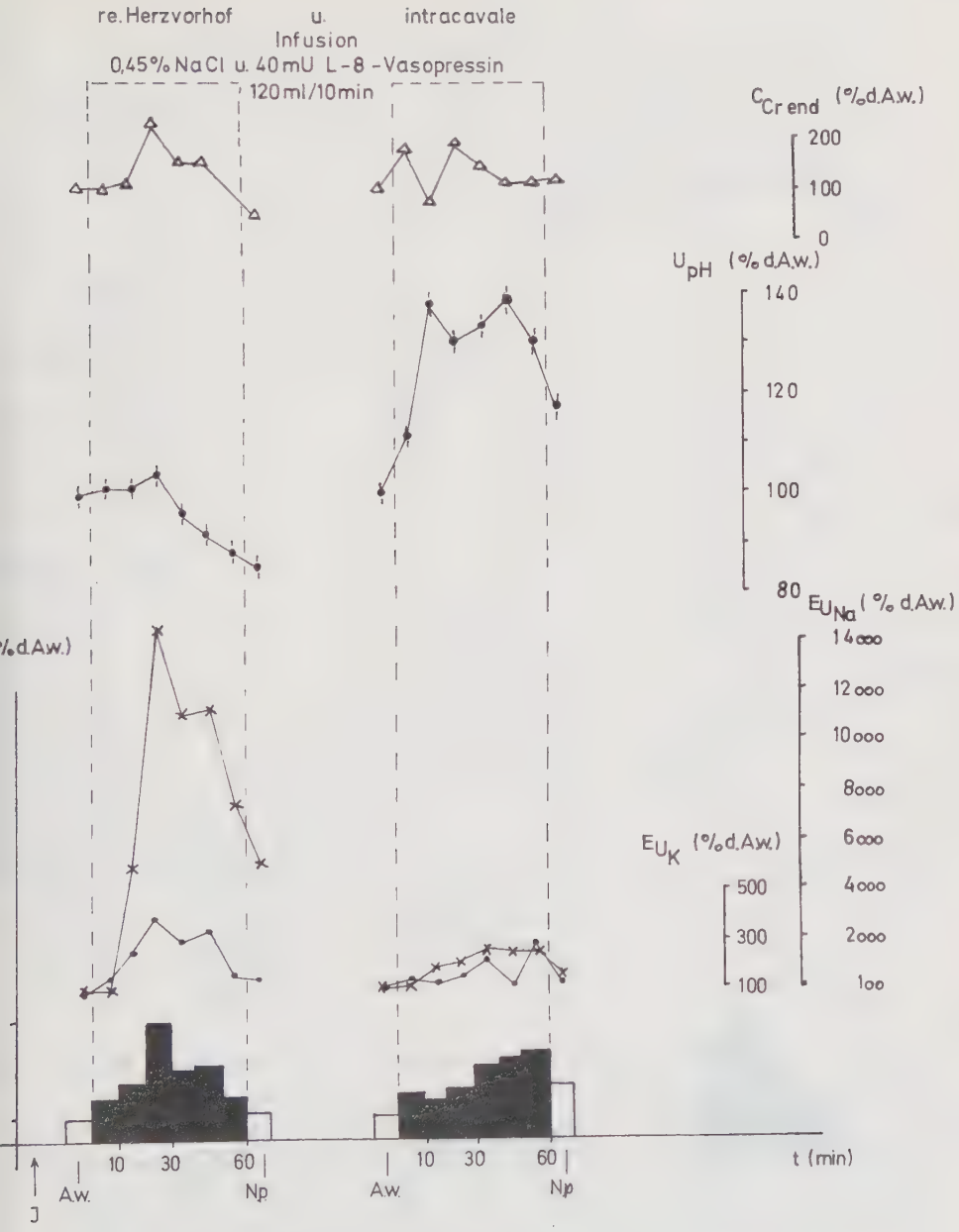


Abb.27. Versuch 15: Darstellung aller Parameter in Prozent der Ausgangswerte (A.w.); Übrige Zeichenerklärung siehe Abb.26, Einzelheiten im Text.

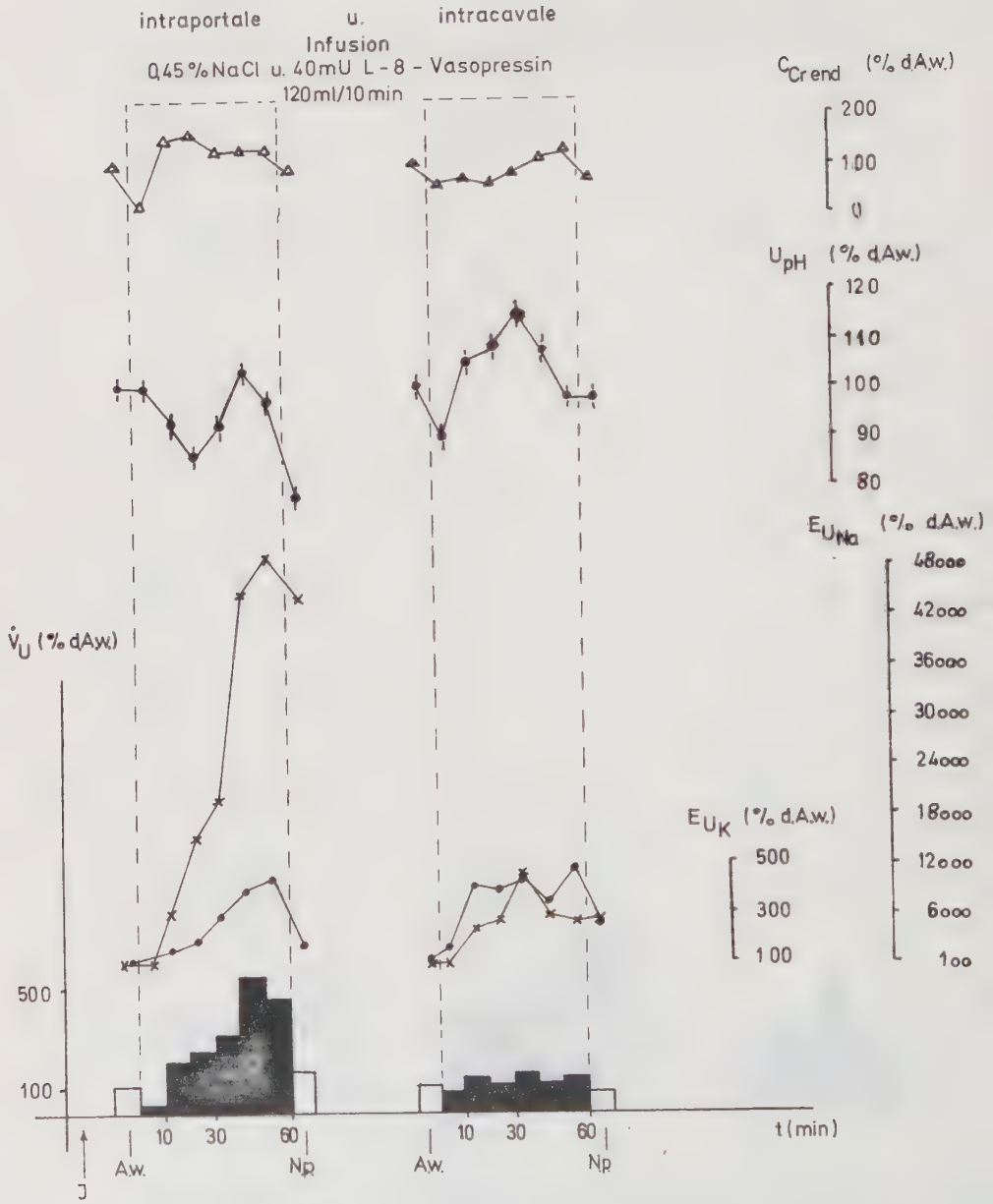


Abb.28. Versuch 16: Darstellung aller Parameter in Prozent ihrer Ausgangswerte(A.w.); Übrige Zeichenerklärung siehe Abb.26, Einzelheiten im Text.

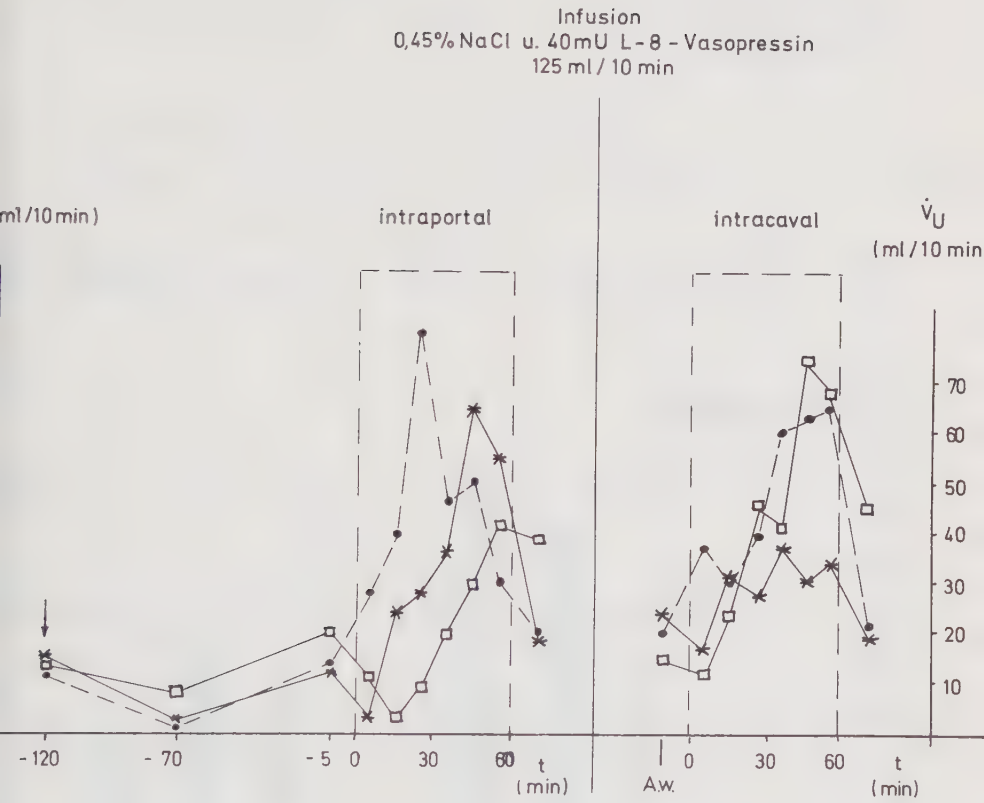
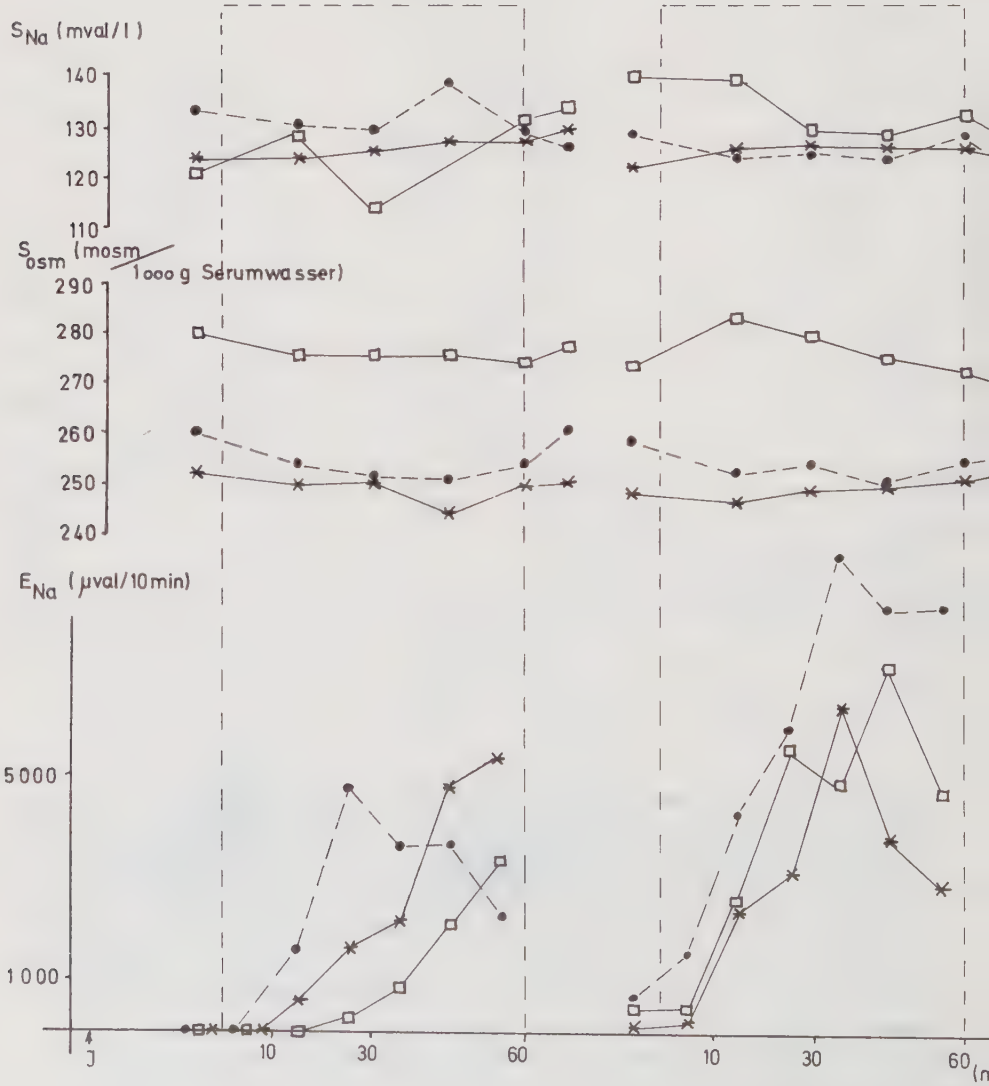


Abb.29: Vergleich der Urinzeitvolumenkurven($\dot{V}_U$)der 3 Versuchspaare 14,15,16, nach Injektion von 4 mg 9α - Fluorhydrocortison i.m. 120 min vor Infusionsbeginn und bei Infusion von 0,45% NaCl und 40 mU L-8-Vasopressin(125 ml/10 min). □—□ Versuch 14(V.portae u.V.cava). •---• Versuch 15(re.Herzvorhof u.V.cava)×—× Versuch 16(V.portae u.V.cava). Auffallend sind hier die kleinen $\dot{V}_U$ 70 min vor Infusionsbeginn und die Antidiurese in den ersten 10 min der Infusion.Weitere Einzelheiten im Text.

Abb.30: Beziehung zwischen Natriumexcretion(E_{Na} in µval/10 min),der Serumosmolalität(S_{osm})und Serumnatriumconcentration(S_{Na})bei den Versuchen 14,15 und 16. 1.Infusionsperiode: □—□ Versuch 14(intraportal); •---• Versuch 15(re.Herzvorhof); ×—× Versuch 16(intraportal); 2.Infusionsperiode: Versuch 14,15 und 16 intracaval.Injektion von 4 mg 9α - Fluorhydrocortison i.m. 120 min vor Infusionsbeginn(I).Weitere Einzelheiten siehe Text.



der Versuche 14,15,16 mit L-8-Vasopressin

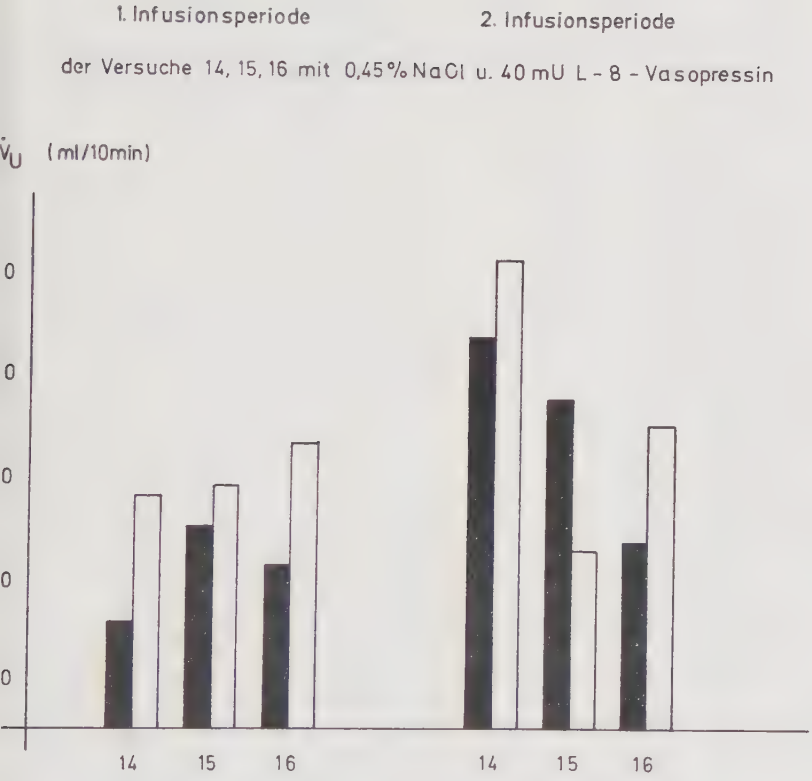


Abb.31: Vergleich der maximalen Urinzeitvolumen während oder kurz nach den Infusionsperioden(schraffierte Säulen) und dem zweiten Diuresegipfel zwischen der 1. und 2. Infusionsperiode und nach der 2.Infusionsperiode (helle Säulen). Weitere Erklärungen im Text.

Tab. 16 , Versuch 14 . Zahlenwerte von zwei aufeinanderfolgenden Versuchen am gleichen Tier, Injektion von 4 mg 9a-Fluorhydrocortison (I).
P = intraportale Infusion; C = intracavale Infusion.
Weitere Erklärungen s. Tab. 12 und im Text.

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g] Serumwasser	S_{Na} [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	Hct [%]	
1o	6,5	35o	12,5	29,5							
2o	7,7	324	22,o	27,5							← I
3o	7,o	35o	22,o	25,o							
4o	4,3	312	24,o	24,o							
5o	5,o	324	33,o	23,o							
1 h	3,9	32o	42,o	28,o							
1o	7,o	34o	16,o	18,5			28o	122	1,o	23,o	
2o	13,1o	114	4,o	7,5							
3o	1o,o	16o	4,o	19,6							
4o	1o,o	338	3,o	23,7							
5o	8,1	364	1,8	23,4							
2 h	21,o	15o	2,o	39,5	5o	8,1					
1o	31,o	78	1,o	25,o	3o	7,7					
2o	2o,o	1o4	1,o	32,o	45	7,6					
3o	1o,o	15o	1,9	52,o	7o	7,9					
4o	5,5	28o	2,o	5o,o	12o	7,6					
5o	1,3	282	2,3	64,5	-	8,2	276	129	0,8	22,5	
3 h	4,7	512	55,o	77,o	24o	6,5	276+	114+	o,8+	21,5+	
1o	1o,o	52o	87,o	45,o	16o	6,2					P
2o	15,o	482	141,o	29,o	85	6,4	276	-	o,9	22,o	
3o	21,o	4o2	16o,o	19,o	5o	6,7	276+	132+	o,9+	21,o+	
4o	2o,o	4o4	131,o	22,o	35	6,6					
5o	2o,o	437	124,o	28,o	4o	6,7					
4 h	18,o	592	114,o	2o,o	6o	6,4	279	134	1,1	21,o	
1o	7,2	664	135,o	33,o							
2o	11,1	6o2	87,o	34,o							
3o	12,o	76o	26,o	22,o							
4o	14,o	219	18,o	21,o		6,9					
5o	29,o	214	12,o	11,7		7,o					
5 h	45,o	66o	9,o	12,3		6,9					

Forts. Tab. 16 , Versuch 14

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	Hct [%]
1o	45,o	69	16,o	1o,5		6,7				
2o	38,o	2o5	16,o	8,7		7,2				
3o	25,o	2o6	13,o	6,3		6,5				
4o	21,o	114	21,o	6,9						
5o	24,o	12o	3o,o	5,5						
6 h	2o,o	15o	19,o	7,6						
1o	14,o	146	38,o	12,o	7o					
2o	14,o	127	-	8,7	8o	6,4	274	141	1,1	-
3o	13,o	18o	4o,o	9,o	7o	6,5				
4o	19,o	162	29,o	7,2	7o	6,4				
5o	12,o	296	32,o	8,1	7o	6,4				
7 h	24,o	29o	1o8,o	12,3	5o	6,9	284	14o	1,2	23,5
1o	46,o	379	122,o	14,1	4o	6,8	28o$^+$	13o$^+$	1,2$^+$	22,5$^+$
2o	41,o	3oo	119,o	1o,5	3o	6,8				
3o	75,o	51o	96,o	9,3	25	7,5	275	128	1,o	21,5
4o	68,o	278	69,o	5,8	2o	7,3	273$^+$	132$^+$	1,o$^+$	
5o	76,o	472	88,o	8,4	2o	7,5				
8 h	29,o	31o	164,o	7,9	35	7,o	27o$^+$	128$^+$		
1o	3o,o	328	158,o	11,4	4o	6,9				
2o	29,o	546	128,o	5,4		6,9				
3o	3o,o	52o	76,o	4,8		6,9				
4o	45,o	76	24,o	4,8		6,6				
5o	92,o	46	48,o	3,o		7,o				
9 h	9o,o	139	2o,o	1,6						
1o	59,o	29o	44,o	3,4						
2o	5o,o	25o	61,o	1,9						

Tab. 17 , Versuch 15 . rH = Infusion in den rechten Herzvorhof.
Weitere Erklärungen s. Tab. 16 und im Text

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1oo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	
1o	6,o	396	o,o			6,1				
2o	3,8	344	o,o			6,1				← I
3o	2,2	488	o,o			-				
4o	2,o	48o	1,o			5,8				
5o	o,8	-	-			-				
1 h	o,3	-	-			-				
1o	2,o	65o	6,o			-				
2o	12,o	576	11,o			5,7				
3o	4,8	485	1o,o			5,9				
4o	5,5	462	6,5		16o	6,1				
5o	7,6	46o	4,o	61,o	15o	6,2	26o+	134+	o,8+	
2 h	1o,o	31o	4,o	54,o	11o	6,3				
1o	7,o	29o	4,o	52,o	9o	6,4				
2o	14,o	28o	2,o	46,o	75	6,4				
3o	2o,o	34o	81,o	55,o	6o	6,4	254	131	o,9	
4o	4o,o	476	12o,o	43,o	6o	6,6	252+	13o+	o,9+	
5o	23,o	475	156,o	54,o	7o	6,1				rH
3 h	25,o	49o	148,o	58,o	65	5,8	252	139	o,8	
1o	15,o	-	161,o	44,o	-	-	254+	129+	o,8+	
2o	2o,o	45o	179,o	48,o	55	5,6				
3o	1o,o	47o	145,o	57,o	3o	5,5	261	127	o,8	
4o	0	-	-	-	-	-				
5o	5,o	71o	119,o		65	5,2				
4 h	18,o	635	12o,o			5,2				
1o	1o,o	52o	66,o			5,6				
2o	7,o	425	38,o			6,o				
3o	17,o	248	11,o			6,3				
4o	48,o	11o	16,o			6,4				
5o	45,o	1oo	17,o			6,4				
5 h	25,o	14o	8,o			6,o				

Forts. Tab. 17 , Versuch 15 .

Zeit [min]	$\dot{V}_U$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]
1o	25,o	15o	14,o			5,6			
2o	18,o	29o	16,o			5,6			
3o	22,o	33o	21,o			5,6			
4o	15,o	264	32,o		35	5,2	259+	129+	o,8+
5o	14,o	35o	22,5	41,o	5o	5,3			
6 h	22,o	345	28,o	39,o	3o	5,3			
1o	23,o	28o	36,o	38,o	6o	5,3			
2o	37,o	36o	4o,o	27,o	4o	5,9			
3o	3o,o	316	143,o	27,o	2o	7,3	252	124	o,8
4o	4o,o	356	149,o	29,o	4o	6,9	254+	126+	o,8+
5o	6o,o	414	157,o	27,o	2o	7,1			
7 h	63,o	3oo	131,o	2o,o	15	7,4	251	124	o,9
1o	65,o	376	136,o	32,o	15	6,9	255+	129+	o,8+
2o	48,o	37o	133,o	22,o	25	6,7			
3o	1o,o	375	146,o	29,o	45	6,1	256	122	o,9
4o	4,o	54o	164,o	38,o	9o	5,8			
5o	7,o	564	138,o	39,o		5,6			
8 h	3,5	554	1o6,o			5,5			
1o	5,o	546	76,o			5,6			
2o	2o,o	245	16,o			5,7			
3o	2o,o	25o	9,o			6,1			
4o	35,o	68	1,o			6,4			
5o	18,o	9o	1,o			6,3			
9 h	1,o	-	-			-			

Tab.18 , Versuch 16 . Erklärungen s. Tab. 16 , Abb. 25 und im Text .

Zeit [min]	$\dot{V}$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	Hct [%]	
												← I
1o	o,5	-	1o1,o	-		-						
2o	4,o	89o	26,o	29,o		5,3						
3o	1,5	833	2o,5	33,o		-						
4o	o,5	-	18,5	-		-						
5o	1,o	872	1o,o	-		-						
1 h	2,o	887	5,o	37,o		5,6						
1o	5,5	876	2,o	47,o		5,7						
2o	2,o	8oo	1,8	55,o		6,1	251	124	2,9	o,9	26	
3o	7,5	640	0	53,o	130	6,2	251 P	126 P			26 P	
4o	7,o	626	o,5	53,o	12o	6,2						
5o	4,5	6o4	3,o	48,o	11o	6,1						
2 h	6,5	51o	2,o	49,o	12o	5,9						
1o	1,5	454	4,5	-	1oo	6,o	250 +	124 +	2,8 +	o,9 +	26 +	
2o	12,o	518	56,o	37,o	9o	5,6						
3o	14,o	632	118,o	38,o	85	5,3	251	125	2,9	o,8	27	P
4o	18,o	7oo	119,o	47,o	5o	5,6	245 +	126 +	2,7 +	o,9 +	28 +	
5o	32,o	473	15o,o	36,o	3o	6,2						
3 h	27,o	53o	198,o	48,o	5o	5,8	25o	128	2,7			
1o	14,o	556	21o,o	47,o	6o	5,o	248 P	122 P			24 P	
2o	9,o	746	154,o	52,o	9o	4,6	249	13o	2,8	o,7		
3o	6,o	728	128,o	52,o		4,7	248 P					
4o	7,o	692	143,o	55,o		4,7						
5o	9,o	615	65,o	48,o		4,7						
4 h	9,o	434	5o,o	34,o		4,9						
1o	22,o	3oo	19,o	3o,o		5,1						
2o	32,o	12o	6,o	12,o		5,6						
3o	55,o	7o	4,o	6,5		5,7						

Forts. Tab. 18 , Versuch 16

Zeit [min]	$\dot{V}$ [ml/1o min]	U_{osm} [mosm/l]	U_{Na} [mval/l]	U_K [mval/l]	$U_{Cr\ end}$ [mg %]	U_{pH}	S_{osm} [mosm/1ooo g Serumwasser]	S_{Na} [mval/l]	S_K [mval/l]	$S_{Cr\ end}$ [mg %]	Hct [%]
4o	36,o	62	3,o	6,5		5,8					
5o	41,o	76	2,o	6,5		5,7					
5 h	24,o	95	4,o	9,o		5,8					
1o	13,o	14o	4,o	15,6		5,7					
2o	7,o	182	4,o	15,6		5,8					
3o	17,o	352	3,5	15,3	7o	5,7	248	124	2,6	o,7	29
4o	25.o	114	1,o	9,o	5o	5,8					
5o	33,o	11o	2,5	11,1	5o	5,6					
6 h	16,o	15o	4,o	14,7	45	5,5					
1o	17,o	318	1o,o	24,o	5o	5,1	246+	126+	2,5+	o,7+	26+
2o	31,o	485	78,o	37,o	3o	5,9					
3o	27,o	5o2	114,o	4o,o	3o	6,1	249	126	2,5	o,7	24
4o	37,o	46o	174,o	34,o	3o	6,5	25o+	126+	2,5+	o,8+	24+
5o	3o,o	468	128,o	32,o	5o	6,o					
7 h	34,o	714	84,o	4o,o	5o	5,5	251	126	2,6	o,9	
1o	27,o	632	192,o	33,o	4o	5,5	252+	124+	2,8+	o,8+	24+
2o	11,o	718	174,o	37,o	5o	5,5					
3o	2o,o	618	165,o	37,o		5,5					
4o	17,o	662	18o,o	38,o		5,7					
5o	15,o	64o	1oo,o	29,o		5,5					
8 h	9,o	89o	14o,o	28,o		5,4					
1o	18,o	43o	51,o	23,o		5,6					
2o	3o,o	294	23,o	14,o		5,7					
3o	44,o	133	7,o	13,o		5,7					
4o	5o,o	116	3,5	4,o		6,o					
5o	61,o	115	6,5	11,o		5,o					
9 h	33,o	128	14,o	14,o		5,4					

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Der prozentuale Anstieg des Harnzeitvolumens ist bei Infusion von 0,45% NaCl-Lösung in den Magen grösser als bei intraportaler Infusion. Letztere wiederum führt zu einer stärkeren prozentualen Steigerung der Diurese gegenüber der Vena cava (s. Abb. 32).

2. Nach vorheriger Gabe von 9a-Fluorhydrocortison und bei gleichzeitiger Gabe von L-8-Vasopressin zeigt in der Gruppe C Versuch 16 ein unter Punkt 1 beschriebenes Verhalten.

3. In allen Versuchen kommt ein zweiphasiger Verlauf der Diurese zur Darstellung. In der Versuchsgruppe mit 9a-Fluorhydrocortison und L-8-Vasopressin übersteigt der Diuresegipfel nach der Infusion das während der Infusion erreichte Maximum.

4. Sowohl die maximale Na-Ausscheidung als auch ihr prozentualer Anstieg gegenüber der Vorperiode ist unter 9a-Fluorhydrocortison Wirkung deutlich grösser als ohne Vorbehandlung (s. Abb. 32).

5. Während sich die Urinreaktionen in den Versuchen ohne Vorbehandlung mit zunehmender Elektrolytausscheidung in den alkalischen Bereich verschieben, sinkt der Urin-pH in der Versuchsgruppe mit exogener Hormonbehandlung trotz steigender Na-, K-Excretion während der Infusion (s. Abb. 33).

6. Eine eindeutige Beziehung zwischen den durch die Infusion induzierten Änderungen von S_{osm}, S_{Na} und den induzierten Diureseanstiegen lässt sich nicht feststellen.

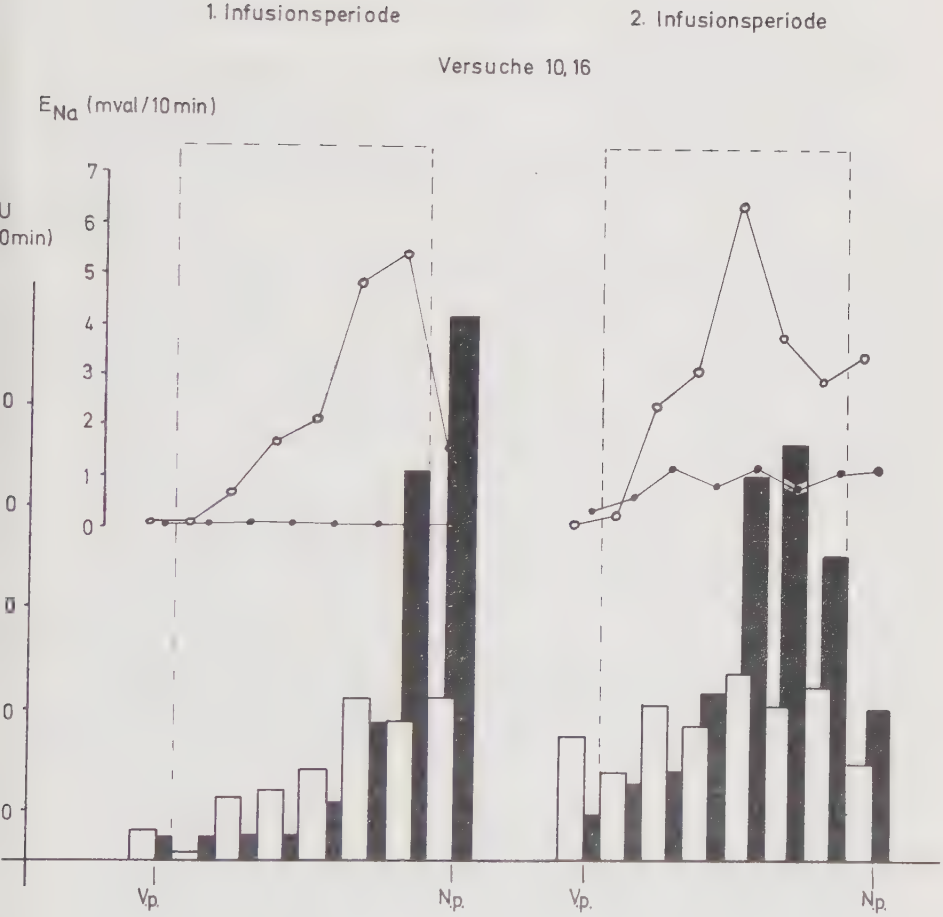


Abb.32: Vergleich der Urinzeitvolumina($\dot{V}_U$)von Versuch 10(schraffierte Säulen)und Versuch 16(helle Säulen - Vorbehandlung mit 9α - Fluorhydrocortison und zusätzlicher L-8-Vasopressinzufuhr);sowie Vergleich der Natriumexcretion(E_{Na})von Versuch 10 •—• (E_{Na})und Versuch 16 o—o (E_{Na}).Auffällig sind hier die starke Natriumexcretion und die geringen Urinzeitvolumina in Versuch 16.Einzelheiten im Text.

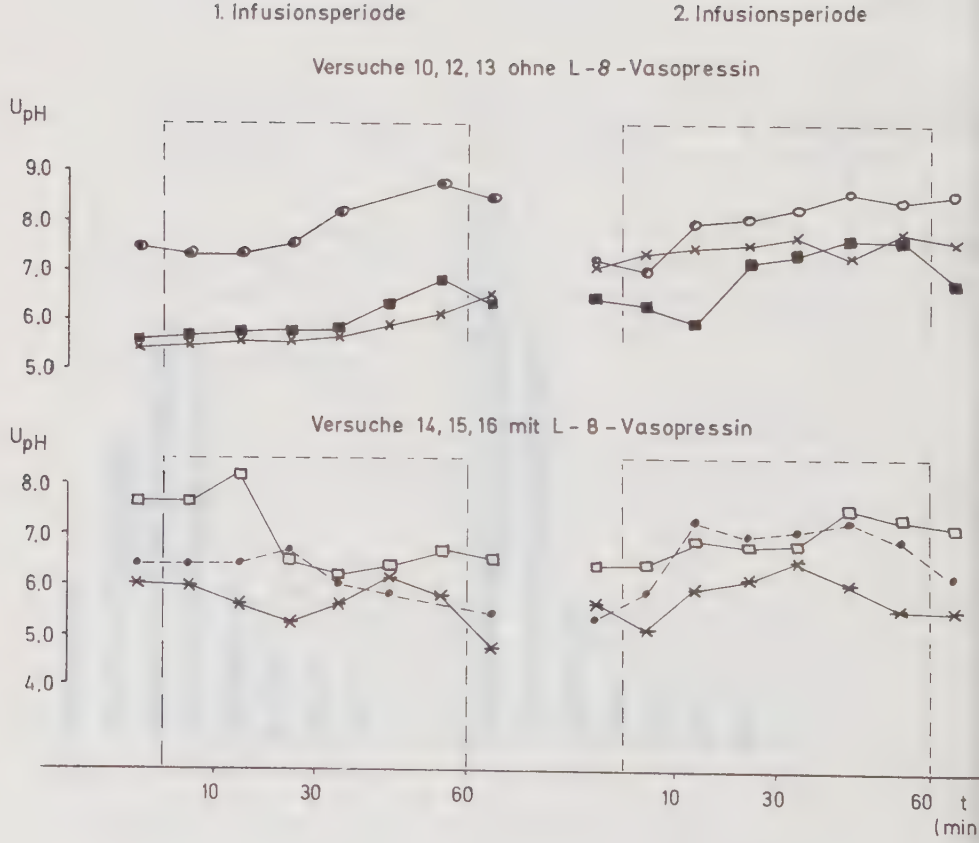


Abb.33: Vergleich des Verhaltens der Urin pH - Werte der Versuche 10 o—o ,12 ■—■ ,13 ×—× und der Urin pH - Werte der Versuche 14 □—□ ,15 •—• 16 ×—× (14,15,16, Vorbehandlung mit 9α - Fluorhydrocortison und zusätzlicher L-8-Vasopressinzufuhr). Einzelheiten im Text.

Teil D Diskussion

I. Allgemeine Diskussion der Methodik und Vorversuche

Die am Miniaturschwein erzielten Versuchsergebnisse lassen eine vorsichtige Extrapolation auf die Verhältnisse beim Menschen zu, da Herz, Gefässsystem, Körpergewicht, Ernährung und Verdauungswege denen des Menschen ähnlicher sind (England, D.C., 1966, [68]; Haring, F. et al., 1966) [69], als die von Ratten und Hunden.

In die Arteriosklerosеforschung ist das Miniaturschwein bereits eingeführt (Dahme, E., 1968) [70]. Ein entscheidender Teil dieser Arbeit bestand darin, die Möglichkeit zu untersuchen, ob das Miniaturschwein auch für physiologische Untersuchungen über die Volumenregulation geeignet ist.

Ungefährlichkeit und leichte Haltung sind Vorteile, die das Miniaturschwein als Versuchstier bietet; diesen stehen jedoch Schwierigkeiten gegenüber, die auch eingespielten Untersuchergruppen Probleme bereiten würden.

Die Versuche am Miniaturschwein sind weitaus aufwendiger als Versuche an Ratten, von denen sich auch leichter eine grössere Anzahl im Versuch halten lässt. Die Operationen am Miniaturschwein (hierfür sind mindestens 4 Personen notwendig), der lange Zeitraum zwischen Operation und Versuch, sowie zwischen den Versuchen erschweren die experimentelle Arbeit.

Die Tiere bedürfen einer intensiven Pflege zwischen Operation und Versuch und zwischen den Versuchen. Die Kreislauflabilität musste von uns als häufige Todesursache nach ansonsten gut verlaufenen Operationen angesehen werden (Sektionen ergaben keine Hinweise für Nachblutungen oder Nahtinsuffizienzen im Operationsgebiet).

Während Hunde leichter in Matten zu fixieren sind und diese Versuchsform tolerieren (Lydtin, H., 1969) [61], musste beim Miniaturschwein eine ganz neue Lösung gefunden werden. Die

Durchführung der Versuche (ab Nr. 7) als " Freilaufversuche" war durch die Bewegungsfreiheit der Tiere in keiner Weise behindert.

Die Katheterisierung der Tiere erlaubte es, die Versuchsdauer nach Bedarf auszudehnen und Versuche an ein und demselben Tier öfter zu reproduzieren (an S 25 " Heidi" wurden 8 Versuche durchgeführt).

Die Beeinflussung der Harnzeitvolumina durch die Nüchternperiode wurde erst im Laufe der Versuchsreihe erkannt: Versuch 1, 2, 4, 10 und 11 (intragastrale Infusionen) sind nach einer Nüchternperiode von 18h durchgeführt, Versuch 12 nach einer von 44h.

Versuch 4 und 11 zeigen im Gegensatz zu Versuch 1, 2, 10 keinerlei Veränderungen der Urinvolumina während der Infusionsperiode.

Es konnte, wie bereits in der Methodik beschrieben, festgestellt werden, dass der Magenschlauch den Allgemeinzustand der Tiere gelegentlich beeinflusste, und die Tiere dann nur mässig frassen. Diese verminderte Nahrungsaufnahme mag eine Erklärung dafür sein, dass die Versuche 1, 2 nach 40 - 50 min und Versuch 10 bereits nach 30 min einen Anstieg der Diurese aufweisen (Nüchternperiode 18h). Die Beobachtung, dass es dem Tier vor Versuch 11 besser ging als vor Versuch 10, und die häufigen Defäkationen in Versuch 11 dürften die Annahme rechtfertigen, dass die Nüchternperiode einen Einfluss auf die Diurese bei intragastraler Infusion durch eine Verminderung des hypotonen Reizes durch lösbare Nahrungsbestandteile besitzt.

Die Vorhydrierung in der Gruppe A mit 0,9% Kochsalzlösung erfolgte 5h vor Versuchsbeginn. Der Einfluss der Hydrierung auf die Diurese bei intraportaler und intracavaler Infusion wird von Haberich, F.J. et al, 1965 [67]; Lydtin, H., 1969 [61] betont. Levinsky, N.G. et al., 1963 [71] und Earley, L.E. et al., 1965 [72] führten ihre Versuche an Hunden nach einem Nahrungs- und Wasserentzug von 18h durch.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Angaben und der uneinheitlichen Versuchsergebnisse der Gruppe A erhielten unsere Versuchstiere Wasser ad libidum bis kurz vor Versuchsbeginn. Dies entspräche dem Begriff des " normal dog" nach Sonnenberg,H. et al., 1962, [73]; die Autoren fanden bei vorhydrierten Hunden deutlich grössere Diuresen und Natriuresen.

Die Durchführung zweier Infusionsperioden am gleichen Tag sollte eine Aussage bezüglich des unterschiedlichen Diureseverhaltens nach intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion ermöglichen. Als Parameter für etwa gleiche Ausgangsbedingungen der Infusionsperioden wurde das unmittelbar während des Versuchs bestimmbare Harnzeitvolumen herangezogen. Bei der Auswertung zeigte sich später, dass zu diesem Zeitpunkt zwar Urinzeitvolumen und Osmolalität etwa die Ausgangswerte erreicht hatten, nicht jedoch die Werte der Elektrolytexcretion, des Urin-pH, der endogenen Creatininclearance und des Serums. Da die Versuche von mir allein durchgeführt wurden, waren während des Versuchs keine Bestimmungen der entsprechenden Werte durchführbar.

Eine Umkehrung der Infusionsperioden wurde in dieser Versuchsserie noch nicht durchgeführt; um eine endgültige Aussage über eine unterschiedliche Beeinflussung der Diurese bei intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion zu treffen, wäre dies wünschenswert; entsprechend den Angaben in der Literatur wären jedoch keine anderen Ergebnisse zu erwarten (Haberich, F.J. et al., 1965 [67]; Lydtin, H., 1969 [61]).

Bei den Versuchen 5, 7, 8, 9 hat sich gezeigt, dass eine Infusionsperiode von 30 min zu kurz ist und zu keiner deutlichen Zunahme des Harnzeitvolumens während der Infusionsperiode führt. Die Versuche 1, 2 und 10, 12, 13 wiesen bei 60 min-Infusionen in den ersten 30 min bei intragastraler und intraportaler Infusion keine deutlichen Veränderungen der Diurese auf. Bei der intracavalen Infusion erfolgte ein geringer Diureseanstieg.

Im Gegensatz zu vergleichbaren Untersuchungen gelang es uns, die Versuche so aufzubauen, dass die Stressfaktoren vollkommen ausgeschaltet waren (s. Abb. 8). In der Vorperiode konnten sich

die Schweine über 1 bis 2h an die Versuchsbedingungen gewöhnen.

Levinsky, N.G. et al., [71], Sonnenberg, H. et al., [73], Rector, F.C. et al., 1964 [74] verwendeten in vergleichbaren Untersuchungen Pentobarbital als Narkotikum, dessen Einfluss auf die ADH-Konzentration von Bonjour, J.Ph. et al., 1970 [75] nachgewiesen werden konnte. Zwar dürfte mehr der Operationsstress dieser akuten Versuche, als das Narkosemittel selbst die Ursache hierfür sein.

Die Urinabnahmen über den Ballonkatheter oder chronisch implantierten Blasenkatheter sind bereits in der Methodik ausführlich dargestellt, die durchgeführten Kontrolluntersuchungen dürften die Vollständigkeit der Blasenentleerung ausreichend belegen.

Die Blutentnahmen konnten aus technischen Gründen nicht häufiger erfolgen; die zusätzlichen Bestimmungen der endogenen Creatininclearance und des Hämatocrit ergaben sich erst im Laufe der Versuchsreihe.

Die massiven Blutentnahmen im Rahmen anderer Versuchsprogramme dürften die niedrigen Hämatocritwerte bedingen.

II Diskussion der Ergebnisse der Gruppe A, B und C

Die Ergebnisse der Gruppe A und B weisen eine grössere prozentuale Steigerung der Diurese bei intragastraler, gegenüber intraportaler und letztere gegenüber intracavaler Infusion 0,45% Kochsalzlösung auf. Für Gruppe A zeigt Versuch 1 und für Gruppe B Versuch 10, dass auch die absoluten Harnzeitvolumina bei intragastraler Infusion die intraportalen und diese wiederum die intracavalen Harnzeitvolumina übertreffen. Dieser Befund lässt sich nicht in den Versuchen 2, 11, 12 aus Gründen, die bereits vorher diskutiert sind, erheben: Vorhydrierung, Nüchternperiode und methodische Veränderungen.

Der Grund dafür, dass die Diuresesteigerung bei intragastraler und intraportaler Infusion im Gegensatz zur intracavalen In-

fusion nicht sofort eintritt, dürfte bei intragastraler Infusion durch die Zeitspanne bedingt sein, die für die Flüssigkeitsresorption notwendig ist. Nach Befunden von Love,A.H.G. et al., 1968 [76] erfolgt in einem Zeitraum von 30 min die Resorption von 50% eines bestimmten Volumens radioaktiv markierten Wassers.

Bei der intraportalen Infusion der hypotonen Kochsalzlösung könnte die Speicherfunktion der Leber Ursache für das Konstantbleiben des Urinzeitvolumens über 30 min sein.

In Versuch 16 konnte gleichzeitig der Hämatocrit in der Vena portae und im peripheren venösen Blut bestimmt werden - die Differenz zwischen den beiden Werten berechtigt zu der Annahme, dass Flüssigkeit in der Leber retiniert wird (Landau, N. und L. v. Pap, 1923, [77]; Konranyi, A.v. , 1928 [78]; Marx, H. 1935, [79]). Nach Infusion von 375 ml Kochsalzlösung läuft dieser Speicher „über" (s. Abb. 19 bis 22), und es kommt zur Steigerung der Diurese.

Haberich, F.J. et al., 1965 [80] konnten eine maximale Steigerung des Wassergehaltes in der Rattenleber um 20% feststellen: entsprechend einer Flüssigkeitszunahme der Leber von 0,5 ml/100g KG 5 min nach Verabreichung von 3 ml Wasser/100 g KG als Wasserstoss.

Bei den eigenen Untersuchungen sind in den ersten 30 min der Infusionsperiode 375 ml 0,45% Kochsalzlösung infundiert worden. Nimmt man eine der Rattenleber vergleichbare Speicherkapazität der Schweineleber an, ergäbe sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Miniaturschweine von 45 kg eine maximale Speicherkapazität von 225 ml.

Überraschenderweise entspricht dieser Wert damit etwa der Infusionsmenge, die in unseren Versuchen notwendig ist, eine Diurese zu induzieren. Damit ist mit einer grössenordnungsmässig vergleichbaren Speicherkapazität der Ratten- und Miniaturschweinleber zu rechnen.

Nach Wolfman, E.F. et al., 1961, [81] ist die Durchblutung bzw. der Füllungsgrad der Leber der adäquate Reiz für die angenommenen Volumenrezeptoren in der Leber, die dann die Wasser- und Mineralausscheidung beeinflussen.

Nach Leaf, A., 1956, [82] und Appelboom, J.W.T. et al., 1958 [83] hat das Lebergewebe eine Osmolalität, die mit der des Blutplasmas übereinstimmt. Bestimmungen der Osmolalität im intrazellulären Raum sind problematisch, da in den Zellen die "gebundenen" und die "freien" Anteile des Wassers und der Elektrolyte ständig wechseln. Wenn die Zellen mit dem vorbeifliessenden Blut über die interstitielle Flüssigkeit in einem osmotischen Gleichgewicht stehen, ist im Falle der Leber eine etwas höhere Osmolalität der Zellen gegenüber anderen Geweben durchaus denkbar, da die Osmolalität des Pfortaderblutes stets deutlich über der des übrigen Blutes im Kreislauf liegt. Die Leber ist stets bestrebt, die Perfusionsflüssigkeit isoton zu machen und könnte damit als Osmoreceptor wirken.

Die Tab. 9 (Darstellung der Diureseanstiege D_1 und D_2) spricht für die Wirksamkeit eines Osmoreceptors im Darm-Pfortaderbereich (Lydtin, H., 1969, [61]). Die Diuresesteigerung bei intraportaler Infusion ist bei niedrigerem Ausgangsurinvolumen geringer als bei intragastraler Infusion; obwohl bei niedrigen Ausgangswerten, entsprechend einem niedrigen Hydrationszustand, grössere prozentuale Steigerungen zu erwarten sind (Haberich, F.J. et al., 1965, [67]; Lydtin, H., 1969, [61]).

Es gibt bereits in der älteren Literatur eine Reihe von Befunden, nach denen oral aufgenommenes Wasser wesentlich rascher ausgeschieden wird als parenteral injiziertes (Gindsberg, W. 1912 [84]; Cow, D. 1912 [85]; Hashimoto, M., 1914 [86]). Insbesondere soll parenteral zugeführtes Wasser unmittelbar keine Diurese erzeugen. Dieser Unterschied ist durch den Verney-Mechanismus nicht zu erklären und verschieden gedeutet worden. Nach Cow, D., 1912 [85], Armbard, L. et al., 1929, [87] soll dem Wasser bei der Resorption ein diuretisch wirksamer Stoff aus der Magen- oder Darmwand zugeführt werden. Andere Autoren glauben, dass das resorbierte Wasser in der Leber einen solchen

Stoff freisetzt (Molitor, H., 1928 [88]; Glaubach, S. et al., 1929 [89]; Adlersberg, D., 1934 [90]. Im Gegensatz zu Gindsberg, W. [84], Cow, D. [85] und Hashimoto, M. [86] haben jedoch Falck, A., 1872 [91] und Limbeck, R.v., 1888 [92] schon früher bei parenteraler Wasserinfusion Diuresen erzeugt.

F. Milies (1960) [93] gelang es in umfangreichen Versuchen einen Faktor aus der Leber zu extrahieren, der eine deutliche diuretische und natriuretische Wirkung in verschiedenen Versuchen zeigte.

Diese Befunde haben - wie in der Einleitung bereits ausgeführt - die Diskussion um den sog. diuretischen- (natriuretischen) Faktor wieder aufleben lassen.

Für unsere Versuche wurden die Elektrolytexcretionen jeweils in Prozent des Ausgangswertes aufgetragen, um von miteinander vergleichbaren Werten ausgehen zu können. Die Natriumexcretion erreicht in den Versuchen 10, 12, 13 Werte, die zwischen 200 - 600% des Ausgangswertes liegen (Gruppe A zeigt aus bereits diskutierten Gründen einen uneinheitlichen Verlauf).

Die Steigerung der Na-excretion bei intragastraler und intracavaler Infusion erreicht in Versuch 10 die gleiche Höhe, in den anderen Versuchen geht sie über die der intracavalen Infusion hinaus.

Die Natriumexcretion in Prozent des Ausgangswertes erreicht bei intragastraler und intraportaler Infusion 10 min vor der endogenen Creatininclearance ihren maximalen Wert, und die endogene Creatininclearance fällt danach wieder auf ihren Ausgangswert zurück; die weitere Steigerung des Harnzeitvolumens und zunehmende Natriumexcretion legen die Vermutung eines von der glomerulären Filtrationsrate unabhängigen Mechanismus nahe. Das uneinheitliche Bild der Natriumexcretion und der endogenen Creatininclearance bei der Vena-cava-Infusion, die sich in keine zeitliche Beziehung zueinander bringen lassen, bestätigen dies.

Der in der Gruppe B beobachtete Anstieg der Natriurese bei Volumenexpansion durch Infusion 0,45% Kochsalzlösung konnte

durch die bereits beschriebene Versuchsanordnung in der Gruppe C noch stärker hervorgehoben werden.

Auffallend ist in Abb. 22 (Gruppe B), dass nach Retention von 360 ml hypotoner Kochsalzlösung bei der intragastralen und intraportalen Infusion die Natriumausscheidung innerhalb weiterer 10 min auf ihren maximalen Wert ansteigt, aber auch die Urinvolumina zunehmen. Allerdings lässt sich dies nicht bei intracavaler Infusion zeigen. Haberich, F.J. et al., 1965 [67] fanden bei intraportaler Infusion 0,3% und 0,6% Kochsalzlösung keine nennenswerten Natriuresen während des Infusionszeitraumes, für die geringgradige Natriurese bei intracavaler Infusion, geben sie keine Erklärung.

Das Extracelluläre Volumen wird in der Gruppe C durch die Infusion 0,45% Kochsalzlösung vergrössert, gleichzeitig wird eine maximale Mineralcorticoid- und ADH-Wirkung durch Gabe von 9a-Fluorhydrocortison und L-8-Vasopressin erreicht.

Die mit der Injektion einsetzende Wirkung von 9a-Fluorhydrocortison zeigen die Abb. 29 und Tab. 16-18. Die mit Infusionsbeginn eintretende Antidiurese über 10-20 min entspricht der sofortigen Wirkung von L-8-Vasopressin.

Der Unterschied der prozentualen Diureseanstiege zwischen intragastraler, intraportaler und intracavaler Infusion bei geringem absoluten Harnzeitvolumen ist nicht so deutlich ausgeprägt wie in der Gruppe B. (s. Abb. 32).

Die nach der Infusion nochmals auftretende Antidiurese, die von einer maximalen Diurese gefolgt wird, wird von Pliska, V. et al., 1970 [94] mit einer Depotfunktion der Neurohypophyse in Zusammenhang gebracht.

Nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Gauer (zitiert nach Deetjen, P. 1970 [95]) jedoch, wird nur eine Sättigungsdosis ADH an bestimmte Kontaktstellen der Tubulusmembran gebunden und während eines 50 min dauernden Prozesses inaktiviert. In den Versuchen 14, 15, 16 beginnt der erneute Anstieg der Harnzeitvolumina 40 - 60 min nach Absetzen der Infusion, dies entspräche einer abnehmenden ADH-Konzentration.

Die Natriumausscheidung hingegen erreicht höhere Relativ- und Absolutwerte als in der Gruppe B (s. Abb. 32), die prozentualen Steigerungen bei der intraportalen und intracavalen Infusion entsprechen einander.

Das Verhalten der intracardialen Infusion - Versuch 15 - entspricht physiologisch aber auch anatomisch einer Vena-cava-Infusion. Aus diesen Gründen ist es unmöglich, mit der Versuchsanordnung der Gruppe C einen Unterschied zwischen den durch intraportale und intracavale Infusionen erzeugten Diuresen und Natriuresen zu beweisen, dies muss in weiteren Versuchen geklärt werden.

Die endogene Creatininclearance erreicht ihre maximalen Werte in der Gruppe C vor der maximalen Natriumexcretion. Die maximale Steigerung der endogenen Creatininclearance liegt in der Gruppe C bei 200% des Ausgangswertes. (Diese Werte entsprechen denen der Gruppe B). Die weitaus grössere Natriumexcretion der Gruppe C muss durch einen anderen Mechanismus verursacht werden, wenn man die Steigerung der endogenen Creatininclearance der Gruppe B als Ursache einer erhöhten Natriumausscheidung ansehen wollte.

De Wardener, H.E. et al., 1961 [67] gelangten zu einem ähnlichem Schluss, ausgehend davon, dass sich bei manchen ihrer Experimente die glomeruläre Filtrationsrate verringert hatte. Bojesen, E., 1954, [96] berichtet, dass nach einer schnellen intravenösen Salzinfusion beim Hund die Natriurese einem deutlichen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate 10 bis 15 min vorausgeht.

Bei gesunden Probanden (nicht mit Mineralcorticoiden vorbehandelt) fanden Crawford, B. et al., 1951, [97], dass die Natriurese nach der Infusion von 0,9% Kochsalzlösung über 1-3 h nur geringfügig anstieg, während die glomeruläre Filtrationsrate minimal abnahm. Sie schlossen daher auf einen Mechanismus, der die Natriurese über eine verminderte tubuläre Resorption steigern könnte.

Levinsky, N.G. et al., 1963, [71] kamen in Versuchen an Hunden, die mit Mineralcorticoiden derart vorbehandelt waren, dass die endogenen Änderungen des Aldosteronspiegels keinerlei Einfluss mehr ausüben konnten, zu dem Schluss, dass weder der Anstieg des filtrierten Natriums noch eine veränderte Aldosteronsekretion ausreichende Erklärungen für eine gesteigerte Excretion des Natriums sein könnten. Sie glauben, dass ein Teil der Natriurese auf einen bisher noch unbekannten Faktor zurückzuführen sei.

Die Serumnatrium-Konzentration und Serumosmolalität zeigen in den Versuchen keine richtungsgebundene Abhängigkeit von der Natriumexcretion.

Andere Autoren bringen den natriuretischen Effekt mit der gleichzeitigen Infusion von ADH und der dadurch entstehenden Wasserretention und Volumenexpansion in Verbindung (Bartter, F.C. et al., 1967, [98]; Jaenicke, J.R. et al., 1961 [99]; Jones, N.F. et al., 1963 [100]; Leaf, A.F., 1953, [101]).

Hingegen konnten andere zeigen, dass die steigende Natriumexcretion beim Hund bei Infusion von ADH auch unter experimentellen Bedingungen auftrat, die eine Volumenvergrösserung ausschlossen (Ali, M.N., 1958, [102]; Anslow, W.P. et al, 1955,[103]; Brooks, F.P. et al., 1958, [104]; Chan, W.Y. et al., 1962, [105].

Die Auswirkung einer Änderung des arteriellen Druckes (Earley, L.E. et al., 1966, [106]; Selkurt, E.E., 1951, [107] und des renalen Gefässwiderstandes (Earley, L.E. et al., 1965, [72]; Earley,L.E. et al., 1966, [106]) auf die tubuläre Resorption von Natrium sind bekannt. Es gibt aber kaum Studien, die diese Faktoren als Ursache für die Natriurese bei gleichzeitiger Gabe nicht pressorischer ADH-mengen untersucht hätten.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass die zusätzliche Resorption von Wasser durch die Sammelrohre die Resorption von Wasser und Natrium an der Henle Schleife unterdrückt. Wenn, wie vermutet wird, die Natriumresorption des aufsteigenden Schenkels der Henle Schleife bis zu einem gewissen Grade ab-

hängig von der Konzentration des Natrium in dem aufsteigenden Schenkel ist (Early, L.E. et al., 1964, [108]), dann könnte die Natriumresorption durch eine verminderte Wasserresorption am absteigenden Schenkel reduziert sein. Das plötzliche Auftreten von zusätzlichem Wasser im Markinterstitium (durch ADH-Infusion verursacht) könnte den osmotischen Gradienten des Marks abbauen und demzufolge den passiven Wasserefflux aus dem absteigenden Schenkel reduzieren. Die daraus resultierende geringere Natrium-Konzentration am aufsteigenden Schenkel könnte dann die Nettoresorption reduzieren.

Die Kaliumexcretion in der Gruppe B schwankt zwischen 100 - 200% des Ausgangswertes, während sie in der Gruppe C zwischen 150 - 300% des Ausgangswertes liegt.

Die Kaliurese wird von Rector, F.C. et al., 1964, [74] mit einer unbeeinflussten Funktion des distalen Tubulus bei Infusion hypotoner Kochsalzlösung ohne ADH erklärt. Durch Berechnungen der Filtratresorptionrate des proximalen Nephron konnte er zeigen, dass sie bei Infusion hypotoner Kochsalzlösung geringer ist, und damit das Volumen der tubulären Flüssigkeit ansteigt. Bei unbeeinflusster Funktion des distalen Tubulus würde dies zu einer erhöhten Natriumresorption und Kaliumexcretion führen.

Dies könnte zwar die Ergebnisse der Gruppe B erklären, jedoch werden weitere Versuche beweisen müssen, ob dies auch die Versuchsergebnisse der mit 9a-Fluorhydrocortison vorbehandelten Tiere erklärt.

Während Perlmutt, J.H., 1961, [109] beim narkotisierten Hund unter dem Einfluss einer intravenösen ADH-Infusion einen Anstieg des Urin-ph-Wertes und der Bicarbonatausscheidung fand, konnten wir dies bei zusätzlicher Gabe von 9a-Fluorhydrocortison (bei Infusion 0,45% Kochsalzlösung und ADH) nicht finden (s. Abb. 33). Eine Messung der Bicarbonatexcretion erfolgte allerdings in unseren Versuchen nicht.

Eine Theorie sei deshalb nochmals herausgestellt, die eine Erklärung für unsere Ergebnisse darststellen könnte: die Third-

Factor-Theorie unter Einbeziehung der Prostaglandine, die möglicherweise sogar das biochemische Substrat für den Third-Factor darstellen.

Der Third-Factor

Der Begriff des Third-Factor wurde als Arbeitshypothese von Homer Smith, 1957, [110] geschaffen, um von der GFR und dem Aldosteronblutspiegel unabhängige Änderungen der Natrium- und Wasserausscheidung zu erklären.

Die entscheidenden experimentellen Ergebnisse De Wardeners konnten durch verschiedene Gruppen (z.B. Levinsky, N.G. et al., 1963 [71]) an salzbelasteten Hunden bestätigt und ausgebaut werden. Zusätzlich konnten Dirks, J.H. et al., 1965 [111] und Cortney, M.A. et al., 1965 [112] mittels Mikropunktion zeigen, dass Salzbelastungen primär einen Effekt auf das proximale Konvolut haben.

Die Wirkungsweise des Third-Factors ist noch keineswegs geklärt, aber einiges lässt sich doch bereits aufzeigen. Im weitesten Sinne schliesst der Third-Factor die Erhaltung des externen Natrium-Gleichgewichtes ein. Er ist ein Bestandteil des Volumen-Kontroll-Systems, und in Höhe des Nephrons soll er dazu beitragen, die Glomerulo - tubuläre- Balance aufrechtzuerhalten, so dass bei gegebenen ECV eine strenge Proportionalität zwischen GFR und proximaler-tubulärer Resorption von Natrium besteht. Der Third-Factor muss die Glomerulo- tubuläre- Balance nach Salzzufuhr wieder herstellen, was durch Änderung der GFR nicht möglich ist.

Studien der ATP-ase Aktivität des tubulären Zellepithels vor und nach Salzbelastung, wie sie von Paul und Gonick berichtet werden, sowie Messungen von Substratkonzentrationen, Co-faktoren und Enzymaktivitäten, dürften die molekulare Basis der Aktivität des Third-Factors belegen, bevor die molekulare Struktur per se geklärt ist.

Als mögliche Substrate kämen Enterohormone, aber auch Prostaglandine in Frage. Unsere Versuche lassen keine Aussage über die Rolle einzelner Faktoren zu, vollständigkeitshalber sei noch kurz auf die Prostaglandine hingewiesen.

Andererseits sind viele Wirkungen der renalen Prostaglandine vergleichbar mit denen des Third-Factor,so dass sie das biochemische Substrat darstellen könnten. Prostaglandine sind eine Gruppe von cyclischen Fettsäuren mit verschiedenen biologischen Aktivitäten, die erstmals 1930 von Goldblatt, M.W. [113] und von Euler, U.S.; 1934 [114] entdeckt wurden. 1962 klärten Bergström et al., [115] die chemische Struktur zweier Verbindungsklassen auf: Prostaglandin E und Prostaglandin F (PGE und PGF). Zusätzlich zu PGE und PGF wurde 1965 aus der Nierenmedulla von Kaninchen das anfangs Medullin genannte PGA isoliert und chemisch charakterisiert (Lee, J.B. et al., 1965) [116], später bekannt als PGA_2 (Lee, J.B. et al., 1966) [117]. Zusätzlich zu PGA_2 wurden PGE_2 und PGF_2 nacheinander aus der Nierenmedulla extrahiert und identifiziert (Lee,J.B. et al., 1967)[118].

Neben ihren vasodepressorischen Eigenschaften besitzen PGA (wie auch PGE) eine ausgeprägte natriuretische Eigenschaft. Die Entdeckung vasodepressorischer und natriuretischer Prostaglandine in der Niere geben Anlass zu Spekulationen, dass dieses Agens normalerweise eine antihypertensive, renal endokrine Funktion ausübe und als "natriuretisches Hormon" zirkuliert (Lee, J.B., 1967) [118].

Zusätzlich zu der möglichen Rolle bei der essentiellen Hypertonie, könnte PGA_2 als "natriuretisches Hormon" wirken. Studien von Rector, F.C. et al., 1968, [119] haben gezeigt, dass solch ein "natriuretisches Hormon" während einer Vergrösserung des ECV bei kochsalzbelasteten Tieren im Plasma erscheinen kann, wodurch die Resorption von Natrium aus dem proximalen Tubulus gehemmt wird. Gemeinsam mit den intrarenalen Wirkungen einer Salzbelastung und mit dem Faktor im Plasma bei salzbelasteten Hunden wirkt Prostaglandin natriuretisch und reduziert die renale Extraktion von PAH in vivo.

Da PGA- (und PGE-) Verbindungen die Freiwasserclearance anwachsen lassen, ist vermutet worden, dass sie Antagonisten des Vasopressins darstellen. Obwohl in vitro Studien von Orleff, J., et al., 1965 [120] gezeigt haben, dass PGE_1 Antagonist zu Vasopressin, aber nicht zur 3', 5'- AMP induzierten Wasserbewegung ist (wie bei einem inhibitorischen Effekt angenommen werden müsste), gingen weitere Studien fehl, die den renalen Effekt des Prostaglandins auf die Wasserdiurese bezogen.

Es darf als gesichert angesehen werden, dass der hauptsächliche renale Angriff der PGA-Verbindung eine Förderung der Natriurese und im geringeren Ausmasse der Freiwasserclearance ist.

Die Annahme, dass das renale PGA_2 das natriuretische Hormon darstellt, ist schwierig zu beweisen und basiert grösstenteils auf den ähnlichen Auswirkungen, wie sie bei Salzinfusionen und PGA_2 Infusionen auftreten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass ähnliche renale Wirkungen durch Vasodilatoren wie Acetylcholin und durch Furosemid als auch durch Ethacrynsäure (Barger, A.C. et al., 1967) [121] induziert werden können.

Der Nachweis von PGA_2 (Goldblatt, M.W., 1933, [113]; v. Euler, U.S., 1934 [114]) in der äusseren Markzone und die Tatsache, dass renale Gefässe am stärksten auf diese Verbindung reagieren (Bergström, S. et al., 1962) [115] und gerade PGA und PGA_2 von den Prostaglandinen die stärkste natriuretische Wirkung besitzen, sind indirekte Indizien für die Beteiligung von PGA und PGA_2 an der physiologischen Regulation des Natriumstoffwechsels.

Teil E Zusammenfassung

Es wurden Methoden entwickelt, die Infusionen in bestimmte Gefässprovinzen und in den Magen am nicht narkotisierten Miniaturschwein mit gleichzeitiger Messung der Urinausscheidung unter stressfreien Versuchsbedingungen ermöglichten. An Tieren mit chronisch in die Vena cava, Vena portae, den rechten Herzvorhof und in den Magen implantierten Kathetern, wurde bei Infusion einer 0,45% Kochsalzlösung (15 ml/h·kg KG entsprechend einer Menge von ca. 12,5 ml/min) folgendes Befundspektrum erhoben:

Bei intragastraler Gabe einer hypotonen Kochsalzlösung muss das Miniaturschwein im Gegensatz zu anderen Versuchstieren mindestens 36 bis 48 h nüchtern gehalten werden, damit es während einer 60 min dauernden Infusion zu einem Diureseanstieg kommt.

Nur bei Ausdehnung der Infusionszeit auf mindestens 60 min lässt sich ein Unterschied zwischen den prozentualen Diureseanstiegen bei Infusion in den Magen, in die Vena portae oder in die Vena cava feststellen.

Die prozentualen Steigerungen des Harnzeitvolumens sind bei Infusion in den Magen am grössten, sind demgegenüber bei intraportaler Infusion geringer und bei intracavaler Infusion am kleinsten. Die absoluten Anstiege des Harnzeitvolumens lassen keine einheitlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Infusionsweisen erkennen.

Nach vorheriger Gabe von 9a-Fluorhydrocortison und unter gleichzeitiger Verabreichung von L-8-Vasopressin sind die Unterschiede der prozentualen Anstiege des Harnzeitvolumens bei intragastraler bzw. intraportaler und intracavaler Infusion nicht mehr so deutlich.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen sind die maximalen Anstiege der Natriumausscheidung bei intraportaler und intracavaler Infusion der hypotoner Kochsalzlösung vergleichbar. Der

prozentuale Anstieg und der absolute Wert der Natriumausscheidung übertreffen die Werte der Versuche, bei denen keine Vorbehandlung mit 9a-Fluorhydrocortison und keine gleichzeitige Infusion von L-8-Vasopressin stattfanden.

Während der Urin-pH in den Versuchen ohne Vorbehandlung mit zunehmender Elektrolytausscheidung in den alkalischen Bereich verschoben wird, sinkt der Urin-pH in den Versuchen mit exogener Hormonzufuhr bei steigender Natrium-Kaliumexkretion während der intraportalen Infusion.

Der in allen Versuchen deutlich zweiphasige Verlauf der induzierten Diuresen kommt in den Versuchen mit Hormonvorbehandlung deutlicher zum Ausdruck. Der zweite Gipfel der Diurese nach der Beendigung der Infusion übersteigt hier das während der Infusion erreichte Diuresemaximum. Zwischen den während der Infusion beobachteten Änderungen der Serumosmolalität, des Serumnatriums und den beobachteten Diuresen lässt sich kein Zusammenhang herstellen.

Weiterhin sprechen die Ergebnisse für einen Osmorezeptor im Bereich des Pfortader-Leber-Systems auch beim Schwein.

Teil F Literaturverzeichnis

I. Übersichtswerke und Bücher

Frank, H.	Kybernetik-Brücke zwischen den Wissenschaften, Umschau Verlag, Frankfurt, 1966
Gauer, Kramer, Jung	Niere und Wasserhaushalt, Bd. 7, Urban und Schwarzenberg, München, 1970
Ganong, W.F.	Review of Medical Physiology,4.Edition, Lange-Medical-Publications,Los Altos,1969
Krück, F. u. W. Leppla	Klinische Pharmakologie der Diuretica, Symposion in Travemünde, Urban und Schwarzenberg, München, 1969
Mertz, D.P.	Die extrazelluläre Flüssigkeit, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1962
Mertz, D.P.	Elektrolytstoffwechsel und arterielle Hypertension, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1971
Rein-Schneider	Physiologie des Menschen, 15. Auflage, Springer Verlag, Berlin,1966
Samson Wright	Applied Physiology, 11. Auflage, Oxford Medical Publications, 1966
Siegenthaler, W.	Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
Wesson, L.G. jr.	Physiology of the Human Kidney, Grune und Stratton, New York, 1969

II. spezielle Literatur

[1] Welt, L.G. — Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium. Little, Brown and Co, Boston, 1955

[2] Bernard, C. — Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux. J.B. Balière et fils, Paris, 1878

[3] Cannon, W.B. — The Wisdom of the Body. W.W. Norton and Company, New York, 1932

[4] Freis, E.D. u. Rose, J.C. — The sympathetic nervous system, the vascular volume and the venous return in relation to cardiovascular integrations. Am. J. Med. 22, 175, 1957

[5] Truniger, B. — Wasser- und Elektrolyt-Fibel, 2.Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969

[6] Leveque, T.F. u. Scharrer, E. — Pituicytes and the origin of the antidiuretic hormone. Endocrin. 52, 436, 1953

[7] Keller, A.D. — Elimination of pars nervosa without eliciting diabetes insipidus. Endocrin. 30, 408, 1942

[8] Kleemann, C.R. Czacakes, J.W. Cutler, R. — Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. J. Clin. Invest. 43, 1641, 1964

[9] Lauson, H.D., Bocanegra, M. u. Beuzeville, C.F. — Hepatic and renal clearance of vasopressin from plasma of dogs. Am. J. Physiol. 209, 199, 1965

[10] Smith, M.W. — The effect of hyaluronidase and cortisol on the inactivation of vasopressin by rat kidney slices. J. Endocrin. 24, 415, 1962

[11] Verney, E.B. — Renal excretion of water and salt. Lancet II, 1237, 1957

[12] Bricker, N.S., Guild, W.R., Reardan, J.B. u. Merrill, J.P. — Studies on the functional capacity of a denervated homotransplanted kidney in an identical twin with parallel observations in the donor. J. Clin. Invest. 35, 1364, 1956

[13] Gauer, O.H., Henry, J.P., Sieker, H.O., u. Wendt, W.E. — The effect of negative pressure breathing on urine flow. J. Clin. Invest. 33, 287, 1954

[14] Miles, B.E., de Wardener, H.E.u. McSwiney, R.R. — Renal function during emotional diuresis. Amer. J. Med. 12, 659, 1952

[15] Morrison, S.D. u. Mayer, Jean — Adipsia and aphagia in rats after lateral subthalamic lesions. Am. J. Physiol. 191, 248, 1957

[16] Thurau, K. u. Deetjen, P. — Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 567 1962

[17] Ullrich, K.J., Rumrich G. u. Fuchs, G.
Wasserpermeabilität und transtubulärer Wasserfluss corticaler Nephronabschnitte bei verschiedenen Diuresezuständen.
Pflügers Arch. ges. Physiol.280,99,1964

[18] Orloff, F. u. Handler, J.S.
The cellular mode of action of antidiuretic hormone.
Amer. J. Med. 36, 686, 1964

[19] Kwaan, H.C. u. Bartelstone, H.J.
Corticotropin release following injections of minute doses of arginine-vasopressin into the third ventricle of the dog.
Endocrin. 65, 982, 1959

[20] Guillemin, R.
Über die hypothalamische Kontrolle der ACTH-Sekretion, betrachtet an den Ergebnissen von in vitro-Versuchen.
Endokrinol. 34, 193, 1957

[21] Stark, E., Szalay, K. u. Papp, M.
Beitrag zur Rolle des ADH in der Regulierung der ACTH-Sekretion.
Endokrinol. 46, 235, 1964

[22] Surtshin, A. u. Schmandt, W.P.
Comparison of continously collected urines from the two normal kidneys and some effects of unilateral denervation.
Am. J. Physiol. 185, 418, 1956

[23] Berne, R.M.
Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized and unanesthetized dog.
Amer. J. Physiol. 171, 148, 1952

[24] Bricker, N.S., Straffon, R.A., Mahoney, E.P. u. Merril, J.P. — The functional capacity of the kidney denervated by autotransplantation in the dog. J. Clin. Invest. 37, 185, 1958

[25] Blake, W.D. — Sodium conservation and control of glomerular filtration rate. Am. J. Physiol. 201, 149, 1961

[26] Goldman, M.L., Ronzoni, Ethel u. Schroeder, H.A. — The response of the adrenal cortex of the rat to dietary salt restriction and replacement. Endocrin. 58, 57, 1956

[27] Ayers, C.R., Davis, J.O., Liebermann, F. Carpenter, C.C.J. u. Berman, M. — The effects of chronic hepatic venous congestion on the metabolism of d, l- and d-aldosterone. J. Clin. Invest. 41, 884, 1962

[28] Duncan, L.E. jr., Liddleand, G.W., Bartter, F.C. — The effect of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and edematous men. J. Clin. Invest. 35, 1299, 1956

[29] Bartter, F.C. — The role of aldosterone in the regulation of body fluid volume and composition. Scand J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 28-32, 50, 1957

[30] Holzbauer, Margarethe u. Vogt, Marthe — Observations on the control of secretion of aldosterone. J. Physiol. 148, 13, 1959

[31] Davis, J.O., Ayers, C.R., Carpenter, C.C.J. — Renal origin of an aldosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium-depleted dogs. J. Clin. Invest. 40, 1466, 1961

[32] Carpenter, C.C.J., Davis, J.O., u. Ayers, C.R. — Relation of renin, angiotensin II and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. J. Clin. Invest. 40, 2026, 1961

[33] Higgins, J.T. jr., Davis, J.O., Urquhart, J. u. Olichney, M.J. — Increased plasma level of renin in experimental secondary hyperaldosteronism. Am. J. Physiol. 207, 814, 1964

[34] Biron, P., Koiw, E., Nowaczynski, W. Brouillet, J. u. Genest, J. — The effects of intravenous infusions of valine-5-angiotensin II and other pressure agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone. J. Clin. Invest. 40, 338, 1961

[35] Davis, J.O., Yankopoulos, N.A., Lieberman, F., Holman, J. u. Bahn, R.C. — The role of the anterior pituarity in the control of aldosterone secretion in experimental secondary aldosteronism. J. Clin. Invest. 39, 765, 1960

[36] Kaplan, N.M. — The biosynthesis of adrenal steroids: effects of angiotensin II, adrenocorticotropin and potassium. J. Clin. Invest. 44, 2029, 1965

[37] Dailey, W.J.R. u. Ganong, W.F. — The effect of ventral hypothalamic lesions on sodium and potassium metabolism in the dog. Endocrin. 62, 442, 1962

[38] Davis, J.O., Urquhart, J. u. Higgins, J.T. — The effect of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion. J. Clin. Invest. 42, 597, 1963

[39] Farrell, G.L. — Glomerulotropic activity of an acetone extract of pineal tissue. Endocrin. 65, 239, 1959

[40] Mulrow, P.J., Ganong, W.F. u. Boryczka Angela — Further evidence for a role of the renin-angiotensin system in regulation of aldosterone secretion. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 7, 1963

[41] Vander, A.J. u. Miller, R. — Control of renin secretion in the anesthetized dog. Am. J. Physiol. 207, 537, 1964

[42] Tobian, L. — Physiology of the juxtaglomerular cells. Ann. Int. Med. 522, 395, 1960

[43] Skinner, S.L., Mc. Cubbin, J.W. u. Page, J.H. — Control of renin secretion. Circ. Res. 15, 64, 1964

[44] Davis, J.O., Urquhart, J. u. Higgins, J.I. — Renin, angiotensin and aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. Canad. Med. Ass. J. 90, 245, 1964

[45] Gross, F., Brunner, H. u. Ziegler, M.
Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance.
Recent Progr. Hormone Res. 21,119,1965

[46] White, F.N.
Control of renin secretion in the dog.
Circulation 32, 219, 1965

[47] Thurau, K. u. Schnermann, J.
Die Natriumconcentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat.
Klin. Wschr. 43, 410, 1965

[48] Conn, J.W., Cohen, E.L. u. Rovner, D.R.
Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism.
I.A.M.A. 190, 213, 1964

[49] Adlersberg, D.
Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt.
Klin. Wschr. 13, 393, 1934

[50] Lydtin, H.
Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- u. Volumenregulation III. Untersuchungen am Menschen über die Wirkung von oral und intravenös zugeführten Kochsalzlösungen auf die Harnausscheidung
Z.ges. exp. Med. 149, 211, 1969

[51] De Wardener, H.E., Mills, J.H., Clapham W.F. u. Hayter, C.J.
Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog.
Clin. Sci. 21, 249, 1961

[52] Both, N.H.
Swine production for biomedical research
Lab. Animal Care 16, 237, 1966

[53] Both, N.H.
Baro-receptor reflex mechanism in swine.
Am. J. Physiol. 199, 1189, 1960

[54] Schwemmle, K.
Behandlung des Leberkomas mit der heterologen Leberperfusion.
Münch. med. Wschr. 14, 519, 1971

[55] Westhues, M. u. Fritsch, R.
Die Narkose der Tiere, 1. Auflage
Parey, Berlin-Hamburg, 1961

[56] Krause, D. u. Siggel, H.J.
Zur Frage der therapeutischen Breite bei der intraperitonealen Narkose.
Dtsch. tierärtzl. Wschr. 66, 317, 1959

[57] Haag, H.D.
Untersuchungen zur Allgemeinnarkose bei Ferkeln.
Inaug. - Diss., München, 1957

[58] Häasler, L.
Einige Gesichtspunkte betreffend die intraabdominale Narkose bei jüngeren Schweinen.
Nord. Vet. Med. 4, 595, 1952

[59] Marshall, M.
Lydtin, H.
Krawietz, W.
Schuckert, G.
Lohmöller, R.
Zöllner, N.
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniaturschwein.
Zbl. Vet. Med. A, 19, 214, 1972

[60] Marshall, M.
Lydtin, H
Krawietz, W.
Hagen, R.
Schuckert, G.
Hess, J.
Zöllner, N.

Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen Medizin; Haltung, operativer Präparationen, Versuchsdurchführung und Normalwerte.
Res. exp. Med. 157, 300, 1972

[61] Lydtin, H.

Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- und Volumenregulation
II. Untersuchungen über den Einfluss intravenös, intraportal und oral zugeführter hypotoner Kochsalzlösungen auf die Diurese des Hundes.
Z. ges. exp. Med. 149, 193, 1969

[62] Lydtin, H.,
Pieper, M.
Kusus, T.
Schnelle, K. u.
Zöllner, N.

Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena portae, die Vena cava, den rechten Vorhof und in den Magen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 149, 279, 1969

[63] Jansen, H.

Prevention of venous thrombosis.
Lancet, I, 838, 1970

[64] Elsner-Machey, P.

Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative Thromboemboliefrequenz.
Wien.med.Wschr. 119, 149, Nr.8, 1969

[65] Hill, F.G.

Some nutritional requirements and physiological indices of miniature swine.
Swine in Biomedical Research 263, 1966

[66] Kalich, J., Krumbacher, K. u. Ruf, B.
Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung, sowie einige physiologische Daten des Hanford-Miniaturschweines.
Z.ges. exp. Med. 145, 312, 1968

[67] Haberich, F.J., Aziz, O. u. Nowacki, P.E.
Über einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber.
Pflügers Archiv 285, 73, 1965

[68] England, D.C.
Early history and objektives of miniatur swine development.
Swine in Biomedical Research 765, 1966

[69] Haring, F. Gruhn, R Smidt, D. u. Scheven, B.
Miniature swine development for laboratory purposes.
Swine in Biomedical Research 789, 1966

[70] Dahme, E.
Das Schwein, ein Versuchstier für die experimentelle Arteriosklerosеforschung.
Z.ges. exp. Med. 145, 305, 1968

[71] Levinsky, N.G. u. Lalone, R.C.
The mechanism of sodium diuresis after saline infusion in the dog.
J. clin. Invest. 42, 1261, 1963

[72] Earley, L.E. u. Friedler, R.M.
Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion.
J. clin. Invest. 44, 1857, 1965

[73] Sonnenberg, H. u. Pearce, J.W.
Renal response to measured blood volume expansion in differently hydrated dogs.
Am. J. Physiol. 203 (2), 344, 1962

[74] Rector, F.C., van Giesen, G. Kiil, F. u. Seldin, D.W.
Influence of expansion of extracellular volume on tubular reabsorption of sodium independent of changes in glomerular filtration rate and aldosterone activity.
J. Clin. Invest. 43, 341, 1964

[75] Bonjour, J. Ph. u. Malvin, R. L.
Plasma concentrations of ADH in conscious and anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 218, 1128, 1970

[76] Love, A. H. G., Mitchell, T.G. u. Philipps, R.A.
Water and sodium absorption in the human intestine.
J. Physiol. 195, 133, 1968

[77] Landau, N. u. v. Pap, L.
Über den Einfluss der Leber auf den Wasserhaushalt.
Klin. Wschr. 1399, 1923

[78] Konranyi, A.v.
Grenzen und Methoden der therapeutischen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels.
Dtsch. med. Wschr. 297, 1928

[79] Marx, H.
Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen.
Berlin: Springer 1935

[80] Haberich, F.J. Aziz, O. u. Nowacki, P.E.
Flüssigkeitsspeicherung in der Leber nach enteraler Wasserresorption.
Pflügers Archiv 288, 306, 1966

[81] Wolfman, E.F.jr., Zuidema, G.D., Oneal, R.M., Turcotte, J., Kowalczyk, R. u. Child, Ch. G.
Sodium excretion after intrasplenic and systemic injections of sodium chloride in normal dogs and after portocaval shunt.
Surgery 50, 231, 1961

[82] Leaf, A.
On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro.
Biochem. J. 62, 241, 1956

[83] Appelboom, J.W.T., Brodsky, W.A., Tuttle, W.S. u. Diamond, I.
The freezing point depression of mammalian tissues after sudden heating in boiling distilled water.
J. gen. Physiol. 41, 1153, 1958

[84] Gindsberg, W.
Diureseversuche.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 69, 381, 1912

[85] Cow, D.
Einige Studien über Diurese.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 69, 393, 1912

[86] Hashimoto, M.
Zur Frage der aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diuretisch wirkenden Substanz.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 76, 367, 1914

[87] Ambard, L. u. Schmid, F.
De la diurese aqueuse.
C.R.Soc. Biol. (Paris) 101, 180, 1929

[88] Molitor, H.
Wasserhaushalt.
Wien. klin. Wschr. 1, 1928

[89] Glaubach, S. u. Molitor, H. — Die diuresefördernde Wirkung von Leberextrakt bei niereninsuffizienten Hunden. Wien. klin. Wschr. 1437, 1929

[90] Adlersberg, D. — Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt. Wien Arch. inn. Med. 35, 401, 1934

[91] Falck, A. — Ein Beitrag zur Physiologie des Wassers. Z. Biol. 8, 388, 1872

[92] Limbeck, R. v. — Zur Lehre von der Wirkung der Salze. 4. Mitteilung Über die diuretische Wirkung der Salze. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 25, 69, 1888

[93] Milies, E. — A new diuretic factor of hepatic origin. Acta physiol. lat.-amer. 10, 178, 1960

[94] Pliska, V., Heller, J., u. Tata, P.S. — Anomalous changes in the plasma antidiuretic activity of hydrated dogs after the cessation of intravenous infusion of arginine vasopressin. Experientia, 26, 1108, 1970

[95] Boylan, J.W., Deetjen, P. u. Kramer, K. — Physiologie des Menschen Niere und Wasserhaushalt. Bd. 7, Urban und Schwarzenberg, 1970

[96] Bojesen, E. — The renal mechanism of " dilution diuresis" and salt excretion in dogs. Acta physiol. scand. 32, 129, 1954

[97] Crawford, B. u. Ludemann, H.
The renal response to intravenous injection of sodium chloride solution in man.
J. Clin. Invest. 30, 1456, 1951

[98] Bartter, F.C. u. Schwartz, W. B.
The syndrome of inappropiate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med. 42, 790, 1967

[99] Jaenicke, J.R. u. Waterhouse, C.
The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man.
J. Clin. Endocrinol. 21, 231, 1961

[100] Jones, N.F., Barraclough, M.A. Mills, I.H.
The mechanism of increased sodium excretion during water loading with 2,5% dextrose and vasopressin.
Clin. Sci. 25, 449, 1963

[101] Leaf, A., Bartter, F.C., Santos, R.F. u. Wrong, O.
Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention.
J. Clin. Invest. 32, 868, 1953

[102] Ali, M.N.
A comparison of some activities of arginine vasopressin and lysine vasopressin on kidney function in conscious dogs.
Brit. J. Pharmacol. 13, 131, 1958

[103] Anslow, W.P. u. Wesson, L.G.
Some effects of pressor antidiuretic and oxytocic fractions of posterior pituitary extract on Na, Cl, K and NH_3 excretion in the dog.
Am. J. Physiol. 182, 561, 1955

[104] Brooks, F.P. u. Pickford, M.
The effect of posterior pituitary hormones on the excretion of electrolytes in dogs.
J. Physiol. London 142, 486, 1958

[105] Chan, W.Y. u. Sawyer, W.H.
Natriuresis in conscious dogs during arginine vasopressin infusion and after oxytocin injection.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 110,697,1962

[106] Earley, L.E. u. Friedler, R.M.
The effects of combined renal vasodilation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium.
J. Clin. Invest. 45, 542, 1966

[107] Selkurt, E.E.
Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion.
Circulation 4, 541, 1951

[108] Earley, L.E. u. Friedler, R.M.
Observations on the mechanism of decreased tubular reabsorption of sodium and water during saline loading.
J. clin. Invest. 43, 1928, 1964

[109] Perlmutt, J.H.
Renal activity of vasopressin in anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 200, 400, 1961

[110] Smith, H.W.
Salt and water volume receptors.
Am. J. Med. 23, 623, 1957

[111] Dirks, J.H., Cirksena, W.J. u. Berliner, R.W. — The effect of saline infusion on sodium reabsorption by proximal tubule of the dog. J. clin. Invest. 44, 1160, 1965

[112] Cortney, M.A., Mylle, M., Lassiter, W.E. u. Gottschalk, C.W. — Renal tubular transport of water, solute, and PAH in rats loaded with isotonic saline. Am. J. Physiol. 209, 1199, 1965

[113] Goldblatt, M.W. — A depressor substance in seminal fluid. Chem. Industr. 52, 1056, 1933

[114] Euler, U.S. — Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. Arch.Exp. Pathol. Pharmakol.175,78,1934

[115] Bergström, S., Ryhage, R., Samuelsson, B. u. Sjövall, J. — The structure of prostaglandin E, F_1 und F_2. Acta Chem. Scand. 16, 501, 1962

[116] Lee, J.B., Covino, B.G. Takman, B.H. u. Smith, E.R. — Renomedullary vasodepressor substance, medullin: isolation, chemical characterization and physiological properties. Circ. Res. 17, 57, 1965

[117] Lee, J.B., Gougoutas, J.Z., Takman, B.H. Daniels, E.G. Grostic, M.F. Pike, J.E. Hinman, J.W. u. Muirhead, E.E.
Vasodepressor and antihypertensive prostaglandins of PGE type with emphasis on the identification of medullin as PGE_2 - 217.
J. Clin. Invest. 45, 1036, 1966

[118] Lee, J.B.,
Antihypertensive activity of the kidney- the renomedullary prostaglandins.
New. Eng. J. Med. 277, 1073, 1967

[119] Rector, F.C., Martinez-Maldonado, M. Kurtzmann, N.A. Sellmann, J.C. Oerther, F. u. Seldin, D.W.
Demonstration of a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular fluid with isotonic saline.
J. Clin. Invest. 47, 761, 1968

[120] Orloff, J., Handler, J.S. u. Bergström, S.
Effect of prostaglandin (PGE_1) on the permeability response of toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3', 5' - monophosphate.
Nature (London) 205, 397, 1965

[121] Barger, A.C. u. Herd, J.A.
Study of renal circulation in the unanesthetized dog with inert gases: external counting, in Proceeding of the III. International Congress of Nephrology, p. 174
S. Karger, Basel, New York, 1967.

CURRICULUM VITAE

Am 8. Juni 1945 wurde ich als Sohn des Dr. med. Wolfgang Krawietz und seiner Ehefrau Eva Krawietz, geb. Vollstedt, in Esens/Ostfriesland geboren.

Ab Ostern 1952 besuchte ich für zweieinhalb Jahre die Volksschule in Uetersen und beendete meine Grundschulzeit 1956 in Bassum. Danach folgte ein halbes Jahr Mittelschule; anschliessend wurde ich auf das Gymnasium in Sulingen umgeschult.

Nach Umzug nach München besuchte ich ab 1959 die Gisela-Oberrealschule und legte im Juni 1965 dort meine Reifeprüfung ab.

Von Anfang August 1965 bis Ende September 1965 absolvierte ich im Krankenhaus der " Barmherzigen Brüder" mein Krankenpflegepraktikum.

Ab 1. Oktober 1965 diente ich 12 Monate bei der Bundeswehr.

Zum WS 66/67 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf und bestand daselbst im September 1967 das Vorphysikum, sowie im März 1969 das Physikum; am 20. Juli 72 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Anregung und Einführung in die im folgenden zur Diskussion gestellte Problematik der Kreislaufregulation und Nierenphysiologie unter dem Titel

Untersuchungen über Regulationsmechanismen des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Die Wirkung einer hypotonen Kochsalzlösung bei intragastraler, intraportaler und intravenöser Infusion auf die Harnausscheidung des Miniaturschweines*

verdanke ich Herrn Priv. Doz. Dr. H. L y d t i n, der mir bei allen im Verlauf der Untersuchungen aufgetretenen Schwierigkeiten jederzeit mit seinem weiterführenden Rat und seiner aktiven Mithilfe fördernd zur Seite stand. In vielen, immer wieder auf Anregung bedachten Diskussionen mit dem Kreis der Doktoranden war Herr Dr. Lydtin dabei stets bemüht, die Probleme unserer Arbeiten als Teilprobleme der gesamten Medizin darzustellen und einzuordnen.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. M. M a r s h a l l danken, dass er jederzeit seine chirurgischen Fähigkeiten für die Operation der Miniaturschweine zur Verfügung stellte. Frau Dr. L o h m ö l l e r, Fräulein Dr. M. P i e p e r und Herrn Dr. A. P i l g e r sei für ihre Tätigkeit als Anaesthesisten im Miniaturschwein-Operations-Team gedankt; ebenso Frau Heidi K r i e g e r für ihre unermüdliche Tätigkeit als Operationsschwester.

Mit meinem Kollegen Gert S c h u c k e r t verbindet mich die gemeinsame Sorge um 10 Miniaturschweine; ihm möchte ich ebenfalls für seine Mitarbeit danken.

* Die Miniaturschweine wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt.